

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MEI 2022

NIEUWS

Deze maand in de Folia

Immunoglobulinen: vanaf 1 juni 2022 alleen nog vergoedbaar in de ziekenhuisapotheek

FOCUS

Protonpompinhibitoren (PPI's): aanwijzingen van zeldzame maar mogelijk ernstige ongewenste effecten

Protonpompinhibitoren (PPI's): gegevens uit voornamelijk observationele studies wijzen op een risico van zeldzame maar ernstige ongewenste effecten. Hoewel momenteel voor de meeste van deze ongewenste effecten geen causaal verband kan worden aangetoond, lijkt voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van PPI's op lange termijn.

Empagliflozine bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie: gunstig effect op hospitalisaties, maar niet op mortaliteit

Het gunstige effect van empagliflozine ten opzichte van placebo op het samengestelde primaire eindpunt van 'cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen' bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie werd vooral veroorzaakt door een significante afname van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen; de cardiovasculaire mortaliteit was niet significant verschillend tussen beide groepen.

Lisdexamfetamine, een nieuwe behandelingsoptie bij kinderen en adolescenten met ADHD

Lisdexamfetamine, een prodrug van dexamfetamine, is in België gecommmercialiseerd voor kinderen en adolescenten die onvoldoende reageren op methylfenidaat, als onderdeel van een behandelingsprogramma voor ADHD en onder toezicht van een specialist. Lisdexamfetamine lijkt snel in te werken op de ADHD-symptomen, maar er blijven een aantal hiaten in de kennis over de werkzaamheid en de veiligheid.

Beperkt effect van methylfenidaat op apathie bij patiënten met ziekte van Alzheimer

Een recente dubbelblinde placebogecontroleerde studie onderzocht het effect van methylfenidaat op apathie scores bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. De studie vond, naast een kleine symptoomverbetering, geen bewijs van effect op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven van verzorger en patiënt.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- sferoïden van humane autologe chondrocyten (Spherox®▼)

Nieuwigheden in de oncologie

- isatuximab (Sarclisa®▼)

Nieuwe indicaties

- COVID-19 vaccin Moderna (Spikevax®)

Terug op de markt

- mesterolon (Proviron®)

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- exenatide dagelijkse injectie (Byetta®)
- hypromellose (Isopto Tears®)
- quinapril + hydrochloorthiazide (Accuretic®)

Andere wijzigingen

- Opname in de terugbetaling: cariprazine en glucagon nasaal
- Direct Healthcare Professional Communications
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

Nieuws

Deze maand in de Folia

In een gedetailleerd artikel bespreken we de ongewenste effecten van de protonpompinhibitoren (PPI's). PPI's worden veel gebruikt, en vaak op lange termijn. Ze worden over het algemeen goed verdragen, maar er zijn aanwijzingen van zeldzame maar ernstige ongewenste effecten. Het is belangrijk hiermee rekening te houden.

Slechts weinig geneesmiddelen hebben een bewezen werkzaamheid bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie. Empaglifozine werd in deze indicatie vergeleken met placebo. De studie toonde met empaglifozine (als 'add-on' behandeling) een vermindering van het aantal hospitalisaties omwille van hartfalen ten opzichte van placebo.

Lisdexamfetamine, een prodrug van dexamfetamine, is een nieuwe behandelingsoptie bij kinderen en adolescenten met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). In dit nummer bespreken we de gegevens over werkzaamheid en veiligheid van lisdexamfetamine, dat volgens de SKP geïndiceerd is bij onvoldoende respons op methylfenidaat.

In dit Folianummer bespreken we eveneens de resultaten van een studie over methylfenidaat in de behandeling van apathie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Focus

Protonpompinhibitoren (PPI's): aanwijzingen van zeldzame maar mogelijk ernstige ongewenste effecten

Protonpompinhibitoren (PPI's) worden veel gebruikt, en vaak op (zeer) lange termijn. Ze worden over het algemeen goed verdragen, maar in de Folia van 2016 meldden we reeds dat bepaalde publicaties een **risico van ernstige ongewenste effecten** suggereerden, vooral **na langdurig PPI-gebruik**.

Naar aanleiding van de publicatie van twee studies waarin onder meer de mortaliteit bij patiënten onder PPI's wordt onderzocht, maken we de balans op van de publicaties die sinds 2016 zijn verschenen over de veiligheid van PPI's.

- Een aantal **publicaties** vonden **opnieuw** een verband tussen PPI-gebruik en de volgende aandoeningen: **nierlijden, gastro-intestinale infecties, fracturen bij volwassenen**.

- In recente publicaties zijn nieuwe ongewenste effecten gemeld: **overlijden, cardiovasculaire events, maagkanker, diabetes, fracturen en astma bij kinderen, darmkolonisatie met multiresistente kiemen**, risico op ernstige COVID-19.

- Over het risico op dementie en pneumonie blijven de gegevens tegenstrijdig.

De **meeste** gegevens zijn afkomstig van **observationale studies**, waaruit geen harde conclusies of causale verbanden kunnen worden getrokken, en die soms tegenstrijdig zijn. De resultaten van deze studies moeten in ieder geval **aanzetten tot voorzichtigheid**, zeker bij langdurig PPI-gebruik: de indicatie moet gerespecteerd worden en men moet zich houden aan de vooraf bepaalde behandelingsduur. Er moet ook regelmatig nagegaan worden of de behandeling nog relevant is. Bij stoppen van de behandeling is het aanbevolen de PPI geleidelijk af te bouwen gezien het hoog risico van rebound reflux na plots stoppen. De patiënt moet geïnformeerd worden over dit risico alvorens de behandeling te starten. Het feit dat geen H₂-antihistaminica meer beschikbaar zijn, vergemakkelijkt het stopzetten van PPI's niet.

PPI's behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen ter wereld, en zeer vaak worden ze op lange termijn gebruikt. Volgens gegevens van het RIZIV kreeg in 2020 meer dan 1 op de 6 Belgen een PPI (zie Folia maart 2022). En het is niet onwaarschijnlijk dat dit cijfer nog zal stijgen ten gevolge van de terugtrekking in 2020 van de H₂-antihistaminica.

- PPI's worden over het algemeen goed verdragen, met weinig ernstige ongewenste effecten (o.a. gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rash). Benigne fundic-gland poliepen worden ook in de SKP's vermeld als frequent ongewenst effect.
- Andere zeldzamere maar potentieel ernstige ongewenste effecten worden ook in de SKP's vermeld, zoals ernstige huidaandoeningen en interstitiële nefritis.
- Rebound reflux na stoppen van de behandeling treedt ook vaak op, wat kan leiden tot onterecht hervatten van de behandeling.
- In de Folia van november 2016 publiceerden we een overzicht van observationale studies die suggereren dat langdurig PPI-gebruik kan leiden tot **nog andere zeldzame, maar mogelijk ernstige ongewenste effecten**, waarvan sommige laattijdig optreden: nierlijden, dementie, gastro-intestinale infecties, pneumonie, subacute cutane lupus erythematosus, osteoporose en fracturen, malabsorptie van magnesium en vitamine B12.
- Bij gebruik van de PPI's op zulke grote schaal en gedurende lange tijd, kunnen ook zeldzame ongewenste effecten belangrijk worden op populatieniveau.
- Naar aanleiding van de publicatie van twee studies waarin onder meer de mortaliteit bij patiënten onder PPI wordt geëvalueerd, maken we - anno 2022 - de balans op van de mogelijke ernstige ongewenste effecten bij PPI-gebruik. Het gaat om één gerandomiseerde gecontroleerde studie (COMPASS RCT) en één prospectieve cohortstudie bij Amerikaanse veteranen.
- Naast deze twee publicaties zijn er sinds 2016 nog andere studies gepubliceerd: het gaat hier meestal om observationale studies, met soms tegenstrijdige resultaten. Zoals bij alle observationale studies zijn de resultaten moeilijk te interpreteren wegens mogelijke bias (bv. overwegend oudere populatie, comorbiditeiten, polymedicatie), en kan geen causaal verband worden vastgesteld. Bovendien zijn sommige studies te klein of van te korte duur om zeldzame of laattijdige ongewenste effecten te detecteren.

Beschrijving van de belangrijkste studies

Voor dit artikel zochten we naar recente studies en meta-analyses met diverse mogelijke ongewenste effecten van PPI als vraagstelling. Twee van deze studies zijn belangrijk: één RCT (COMPASS-studie) en één grote prospectieve cohortstudie bij Amerikaanse veteranen. Deze studies zijn interessant omdat ze minder onderhevig zijn aan de gebruikelijke bias van veiligheidsstudies, die meestal een observationale en retrospectieve opzet hebben.

- In de **COMPASS-studie**, een **RCT**, wordt onder meer de veiligheid van PPI's geëvalueerd bij patiënten met hoog cardiovasculair risico die een antitrombotische behandeling krijgen. Ook al is het interessant om een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek te hebben over de veiligheid van PPI's, toch moet worden opgemerkt dat deze studie een sterk geselecteerde populatie betreft, met een opvolgingsduur van slechts 3 jaar. De hieronder beschreven resultaten moeten dus met de nodige voorzichtigheid worden bekeken.

- De COMPASS-studie is een RCT met drie armen die de werkzaamheid en veiligheid onderzocht van rivaroxaban, acetylsalicylzuur, of een combinatie van beide, bij 27 400 patiënten met hoog cardiovasculair risico (met stabiele coronaire hartziekte (meeste patiënten) of stabiel symptomatisch perifere vaatlijden, en met een hoog risico op recidief [zie Folia mei 2020 voor meer details]). De populatie was overwegend mannelijk (80%), gemiddelde leeftijd 68 jaar, 25% rokers.
- De patiënten die nog geen PPI kregen (17 600) werden gerandomiseerd naar pantoprazol 40 mg eenmaal daags (ter preventie van gastro-intestinale bloedingen) of placebo, en gedurende 3 jaar opgevolgd. 20% van de patiënten in elke arm stopte met de behandeling, de mediane tijd tot stopzetting van behandeling was 1 jaar.
- De eindpunten omvatten cardiovasculaire events (infarct, CVA, overlijden, coronaire hartziekte, acute ischemie van ledematen), en andere events die eerder in verband werden gebracht met PPI-gebruik: pneumonie, gastro-intestinale infecties (ook *Clostridioides difficile*), fracturen, atrofie van het maagslijmvlies, chronische nierinsufficiëntie en dementie.
- Ook al gaat het hier om een RCT, toch heeft deze studie enkele beperkingen die de resultaten kunnen beïnvloeden:
 - De opvolgingsduur van 3 jaar is mogelijk te kort om laattijdige ongewenste effecten te detecteren.
 - Deze studie werd uitgevoerd in een sterk geselecteerde populatie. Personen met ernstig hartfalen of ernstige nierinsufficiëntie werden uitgesloten. Dit kan de resultaten beïnvloeden aangezien andere studies een verhoogde cardiovasculaire of renale mortaliteit toonden bij patiënten onder PPI. Verder werden ook patiënten met dementie, ernstige COPD of hoog bloedingsrisico geëxcludeerd.
 - Voor sommige eindpunten was het aantal events mogelijk te laag om een verhoogd risico te kunnen uitsluiten¹⁻⁴.

- De **prospectieve cohortstudie bij Amerikaanse veteranen** vergeleek het sterfterisico van nieuwe PPI-gebruikers met nieuwe H₂-antihistaminica-gebruikers.

- In deze studie werden 214 000 Amerikaanse veteranen gedurende 10 jaar opgevolgd om de mortaliteit en de oorzaken van mortaliteit te onderzoeken bij nieuwe gebruikers van een PPI (n = 157 000) of een H₂-antihistaminicum (n = 57 000).
- De geïncludeerde patiënten waren overwegend mannen (>95%), blank (>80%), gemiddelde leeftijd 65 jaar, waarvan 40% rokers of ex-rokers waren. Meer dan de helft kreeg een PPI of een H₂-antihistaminicum zonder onderbouwde indicatie. Patiënten die een H₂-antihistaminicum of een PPI toevoegden aan de PPI of het H₂-antihistaminicum waarmee ze startten, werden geëxcludeerd.
- Het primaire eindpunt was mortaliteit om eender welke reden (all-cause mortaliteit) en mortaliteit door specifieke oorzaken^{2, 5-7}.

Nieuwe signalen van ongewenste effecten

Globale sterfte

- Recente observationele gegevens suggereren dat **PPI-gebruik zou kunnen leiden tot een verhoogde globale sterfte** in vergelijking met het gebruik van H₂-antihistaminica. De oorzaken zouden cardiovasculair of renaal zijn. In de COMPASS RCT werd een dergelijk verband echter niet gezien.

- De COMPASS-studie toonde **geen verband met sterfte** bij sterk geselecteerde patiënten met stabiele coronaire hartziekte of vaatlijden die gedurende 3 jaar werden gevolgd.¹
- De studie bij Amerikaanse veteranen toonde **een verband tussen PPI-gebruik en het sterfterisico in vergelijking met gebruik van H₂-antihistaminica** (niet meer beschikbaar in België), met 45 extra sterfgevallen per 1000 patiënten onder PPI (+17%) over een observatieduur van 10 jaar. De oorzaken waren cardiovasculair of renaal. Bij patiënten die PPI's kregen zonder duidelijke indicatie (meer dan 50% van het cohort), was er ook een verband met sterfte door kanker in het bovenste deel van het maag-darmkanaal. De aanwezigheid van antecedenten of risicofactoren voor deze aandoeningen had geen invloed op het sterfterisico. Er werd ook een lineair verband gevonden tussen de cumulatieve duur van het PPI-gebruik en het sterfterisico. De gemiddelde duur van het PPI-gebruik was 4 jaar, maar er werd reeds een verband gevonden met all-cause mortaliteit bij gebruik tijdens 120 dagen.^{5,6,8}
- Een systematische review van 3 observationele studies met gegevens rond mortaliteit vond ook een **verband tussen PPI-gebruik en all-cause mortaliteit** (OR 1,68; 95%-BI van 1,53 tot 1,84). Deze systematische review is voornamelijk gebaseerd op een Deense retrospectieve studie over een periode van één jaar, waarin de mortaliteit werd onderzocht bij 20 000 patiënten die met acetylsalicylzuur behandeld werden na een hartinfarct, en een PPI of een H₂-antihistaminicum gebruikten. In deze studie zag men een verhoogde mortaliteit met PPI (HR 2,38; 95%-BI van 2,12 tot 2,67), maar **niet met H₂-antihistaminica**.⁶

Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

- Recente gegevens uit observationele studies en RCT's tonen een **verhoogde cardiovasculaire mortaliteit** bij PPI-gebruik (in vergelijking met gebruik van H₂-antihistaminica) of een **toename van het aantal cardiovasculaire events**.
- In de COMPASS-studie werd geen verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit gevonden.

- In de COMPASS-studie zag men zowel voor het primaire eindpunt (samengesteld eindpunt: myocardinfarct, CVA, overlijden door cardiovasculaire oorzaken) als voor de secundaire eindpunten (coronaire hartziekte, acute ischemie van ledematen, hospitalisatie wegens cardiovasculair event) **geen verschil tussen de pantoprazolgroep** en de **placebogroep**. De afzonderlijke analyse van de samengestelde eindpunten gaf geen andere resultaten. Er moet worden benadrukt dat het cardiovasculaire basisrisico van de patiënten in deze studie zeer hoog was, ook in de controlegroep, en dat de patiënten slechts gedurende 3 jaar werden opgevolgd. Hierdoor zou het kunnen dat een mogelijk extra risico niet gedetecteerd werd.¹
- De cohortstudie bij Amerikaanse veteranen suggereert een **verhoogd risico op sterfte door cardiovasculaire oorzaken** bij PPI-gebruikers, ten opzichte van H₂-antihistaminica-gebruikers (15 extra sterfgevallen te wijten aan cardiovasculaire oorzaken per 1 000 patiënten over een observatieduur van 10 jaar). Bij patiënten die een PPI kregen zonder duidelijke indicatie werd het aantal extra sterfgevallen te wijten aan cardiovasculaire oorzaken geschat op 23 per 1 000 patiënten. Deze studie onderzocht alleen het sterfterisico; niet-fatale cardiovasculaire events werden niet gerapporteerd.
- Een meta-analyse van RCT's bij 7 540 patiënten met gastro-oesofageale reflux onderzocht het risico op cardiovasculaire events bij PPI-gebruik. Er werd een **toename van het aantal cardiovasculaire events (+70%)** vastgesteld. Naar schatting verdubbelde het risico bij langdurige behandeling (meer dan 8 weken).⁹

Maagkanker

- Resultaten van verschillende observationele studies lijken te wijzen op een **verband tussen PPI-gebruik** en het optreden van **maagkanker** (inclusief sterfgevallen), ten opzichte van H₂-antihistaminica-gebruik. In de COMPASS-studie werd **geen verband** gevonden **tussen PPI-gebruik en kanker** in het algemeen.¹

- De studie bij Amerikaanse veteranen vond een verband tussen PPI-gebruik en **sterfte door kanker in het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal** (ten opzichte van H₂-antihistaminica-gebruik) bij patiënten die PPI's kregen zonder onderbouwde indicatie, met 3 extra sterfgevallen per 1 000 patiënten over een observatieduur van 10 jaar.⁵
- In een andere grote prospectieve Britse studie van 1 160 000 nieuwe PPI-gebruikers versus nieuwe H₂-antihistaminica-gebruikers was **het risico op maagkanker** met ongeveer 45% **toegenomen**, waarbij de mediane behandelingsduur voor PPI's 139 dagen bedroeg, versus 55 dagen voor H₂-antihistaminica, met een *number needed to harm* (NNH) van 2100 voor een follow-up van 5 jaar, en een NNH van 1 200 voor een follow-up van 10 jaar.¹⁰
- Een meta-analyse van observationele studies vond eveneens een verband tussen PPI-gebruik en maagkanker, waarbij **het risico naar schatting verdubbelde na één jaar behandeling**. Subgroepanalyses toonden significante resultaten voor deelnemers van Aziatische afkomst (met een hogere frequentie van maagkanker) of deelnemers zonder *H. pylori*-infectie. De resultaten waren daarentegen niet significant voor blanke populaties en *H. pylori*-positieve patiënten.^{6,11}

Diabetes

- In verschillende recente prospectieve cohortstudies wordt gewezen op een **mogelijk verband** tussen PPI-gebruik en het risico op ontwikkelen van **type 2-diabetes**, waarbij verschillende plausibele mechanismen naar voren worden geschoven. Dit verband werd niet gevonden in de COMPASS studie.

- De COMPASS-studie **vond geen toename van het aantal personen met diabetes** in een reeds relatief oude populatie, met een follow-up van slechts 3 jaar.¹
- In een publicatie werden de gegevens over diabetes verzameld uit drie prospectieve cohortstudies bij Amerikaanse gezondheidswerkers, met een follow-up van 9 tot 12 jaar. Voor de 200 000 geïncludeerde personen was **het risico op diabetes met 24% verhoogd** bij regelmatig PPI-gebruik. Dit risico nam toe met de duur van de behandeling en nam af wanneer de behandeling werd stopgezet. De risicoverhoging werd gezien bij mensen met een lage bloeddruk en een lage BMI.¹²
- Een prospectieve cohortstudie bij 9500 patiënten zonder diabetes toonde een **verhoogd risico op diabetes bij patiënten onder PPI-behandeling** (HR 1,69; 95%-BI van 1,36 tot 2,10), dat gerelateerd was aan de dosis en de duur van de behandeling. Ook bij patiënten die in het verleden PPI's gebruikten zag men een verhoogd risico, zij het in mindere mate. In deze studie werd het gebruik van H₂-antihistaminica niet in verband gebracht met het ontwikkelen van diabetes.
- Er worden verschillende mechanismen naar voren geschoven om dit mogelijke verband tussen PPI-gebruik en diabetes te verklaren: veranderingen in de microbiota, ontstekingsverschijnselen, veranderingen in het koolhydratenmetabolisme.^{12,13}

Astma bij kinderen

- Een observationele studie wijst op een verhoogd **risico van astma bij kinderen**, vooral bij **zuigelingen en jonge kinderen**.

- Een observationele studie op basis van Zweedse nationale gegevens bij 81 000 kinderen, gematcht op leeftijd, van 0 tot 17 jaar (gemiddelde leeftijd 12,9 jaar, mediane follow-up 3 jaar) suggereert een **verhoogd risico op astma bij kinderen** die een PPI starten, in vergelijking met niet-gebruikers, met 8 extra gevallen per 1000 persoonsjaren (*hazard ratio* +57%). Deze verhoging werd in alle leeftijdsgroepen gezien en was het grootst bij zuigelingen en jonge kinderen. Er was geen verband met de duur van de behandeling (van minder dan 1 maand tot meer dan 1 jaar). Een eerdere studie vond ook een verhoogd risico op astma bij zuigelingen die PPI's kregen vóór de leeftijd van 6 maanden.^{14,15}

Fracturen bij kinderen

- Observationele gegevens wijzen op een **risico van fracturen bij kinderen** ouder dan 6 jaar, dat gerelateerd is aan de duur van het gebruik.

- In een cohortstudie op basis van Zweedse nationale gegevens bij 230 000 kinderen jonger dan 18 jaar, zonder risicofactoren voor fracturen, met follow-up van gemiddeld 2 jaar, werd het fractuurrisico onderzocht bij PPI-gebruik, ten opzichte van H₂-antihistaminica-gebruik. De resultaten toonden een **lichte toename van het fractuurrisico bij kinderen ouder dan 6 jaar**: 20 versus 18 per 1000 persoonsjaren. Het ging hierbij om fracturen ter hoogte van de ledematen, maar niet om schedel- of wervelfracturen. Het verhoogd risico trad reeds op in de eerste 30 dagen van de behandeling en was gerelateerd aan de duur van het gebruik.¹⁵⁻¹⁷

Infecties

Darmkolonisatie met multiresistente bacteriën

- In een systematisch overzicht van observationele studies was PPI-gebruik geassocieerd met een hogere **risico van darmkolonisatie met multiresistente bacteriën** (multiresistente enterobacteriën en vancomycine-resistente enterokokken). Het relatieve risico zou met 80% toenemen. In 2 van de 17 studies werd een verband gevonden tussen de duur van de behandeling en het risico van kolonisatie.¹⁸⁻²²

COVID-19

- Sommige meta-analyses van observationele studies vonden een verband tussen PPI-gebruik en **het risico op (een ernstiger verloop van) COVID-19**, maar de resultaten zijn tegenstrijdig. Er zijn aanwijzingen dat het risico toeneemt bij recent PPI-gebruik (de voorbije 30 dagen), maar niet bij patiënten die langer geleden een PPI gebruikten.²³⁻²⁸

Bevestiging van signalen

Nierlijden

- Gegevens uit observationele studies lijken te wijzen op een risico van nierlijden en een verhoogd risico van sterfte door chronische nierinsufficiëntie. Het risico van nierlijden werd reeds in eerdere publicaties gevonden. In de COMPASS studie werd

echter geen verband gevonden.

- In de COMPASS-studie vond men **geen toename van chronische nierinsufficiëntie**. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd uit de studie. Post-hoc analyses waarvoor patiënten met matige nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd, gaven volgens de auteurs geen andere resultaten.¹
- De studie bij de Amerikaanse veteranen meldt een **toename van sterfte door chronische nierinsufficiëntie** bij PPI-gebruikers, met 4 extra sterfgevallen per 1 000 patiënten onder PPI.⁵
- In twee meta-analyses van observationele studies was **PPI-gebruik geassocieerd met een risico van nierlijden**: interstitiële nefritis, acute (+60%) en chronische (+30%) nierinsufficiëntie, en *end-stage renal disease*.^{6,29,30}

Gastro-intestinale infecties

- PPI-gebruik werd in eerdere publicaties al in verband gebracht met een **risico op gastro-intestinale infecties, vooral *Clostridioides difficile***. De COMPASS studie vond ook een verband met gastro-intestinale infecties, maar het resultaat was niet statistisch significant voor *Clostridioides difficile*. Vermoed wordt dat de remming van de secretie van maagzuur, dat een natuurlijke barrière vormt tegen infecties, hierbij een rol speelt.

- In de COMPASS-studie werd **PPI-gebruik geassocieerd met een risico van gastro-intestinale infectie** (OR = 1,33 (95%-BI van 1,01 tot 1,75; NNH 301)). Hoewel het aantal *Clostridioides difficile*-infecties met pantoprazol verdubbelde ten opzichte van placebo, was dit resultaat statistisch niet significant. Volgens de auteurs zou dit verklaard kunnen worden door het kleine totale aantal events (13). In eerdere publicaties is een verband gevonden tussen PPI-gebruik en het optreden van *Clostridioides difficile*-infecties.^{1,31}

Fracturen

- Observationele gegevens wijzen opnieuw op een **risico van fracturen bij volwassenen**. Dit werd echter niet gezien in de COMPASS studie.

- In de COMPASS-studie werd **geen toename van het aantal fracturen na 3 jaar gevonden**. Ter herinnering, de populatie van deze studie is sterk geselecteerd, met een meerderheid van mannen, waardoor het risico voor vrouwen (die een grotere kans hebben op fracturen) mogelijk onderschat wordt.¹
- In een systematische review van observationele studies (24 studies, 2,1 miljoen patiënten) waarin de deelnemers ten minste 1 maand een PPI hadden genomen en gedurende 3 jaar werden opgevolgd, zag men een **verhoogd risico op heupfractuur** (+20%). Het risico was gerelateerd aan de dosis, maar niet aan de duur van het gebruik.³²

Controversiële gegevens

De signalen van dementie en luchtweginfecties die in 2016 werden gemeld, zijn niet bevestigd. Er kan momenteel niet gesteld worden dat er een verhoogd risico is voor deze aandoeningen.

Dementie

- Eerder toonde een prospectieve studie een verband tussen PPI-gebruik en het risico van dementie, in vergelijking met niet-gebruikers. Dit ongewenste effect werd niet meer gevonden in een systematische review van observationele studies, en ook niet in de COMPASS studie.

- In de COMPASS-studie werd **geen verband gevonden** tussen PPI-gebruik en het ontwikkelen van **dementie**. Patiënten met reeds bestaande dementie werden geëxcludeerd.¹
- Een systematische review van observationele studies bij 640 000 mensen, voornamelijk vrouwen (64%) ouder dan 65 jaar, met een follow-up van 5-10 jaar, toonde **geen verband tussen PPI-gebruik en het ontwikkelen van dementie**, inclusief Alzheimer-dementie. Deze systematische review includeerde de studie die in de Folia van november 2016 werd besproken en waarin PPI-gebruik werd geassocieerd met een verhoogd risico van dementie.^{33,34}

Luchtweginfecties

- De COMPASS studie toonde **geen verhoogd** risico van pneumonie. Eerdere publicaties vonden **tegenstrijdige resultaten**: sommige tonen een verhoogd risico, andere niet.

Subacute cutane lupus erythematosus

- In de Folia van 2016 werd een mogelijk verband gemeld tussen PPI's en **enzeldzame gevallen van subacute cutane lupus erythematosus**. Volgens publicaties uit 2017 behoren PPI's tot de geneesmiddelen met het grootste risico van lupus erythematosus. Deze schatting is gebaseerd op het aantal meldingen in de literatuur, en geeft geen numerieke schatting van het eventuele risico.³⁵

Commentaar van het BCFI

- Wat het risico van ernstige ongewenste effecten met PPI's betreft, laat de COMPASS studie geruststellende resultaten zien, maar de populatie is sterk geselecteerd en de opvolgingsduur is beperkt tot drie jaar. Deze gegevens moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, vooral wat de risico's op lange termijn betreft.
- Verder bevestigt een recent overzicht van systematische reviews (*umbrella review*), met RCT's en cohortstudies over de veiligheid van PPI's, dat RCT's over het algemeen geen verband tonen met ongewenste effecten, en dat dit inherent is aan de aard van RCT's (o.a. hun duur en beperkte populatie). Als men alleen rekening houdt met de evidentie van hoge kwaliteit (vooral RCT's), bevestigt dit overzicht van systematische review dat vooral moet rekening gehouden worden met een risico van fracturen, chronische nierinsufficiëntie en *Clostridioides difficile*-infectie.³⁶
- Om de veiligheid van geneesmiddelen op lange termijn te beoordelen, zijn we afhankelijk van mogelijk vertekende signalen uit observationele studies. Dit geldt ook voor PPI's, maar **de herhaling van bepaalde resultaten is een teken dat men alert moet zijn voor het optreden van (mogelijk ernstige) ongewenste effecten met PPI's, vooral bij langdurig gebruik**. Gezien het zeer grote aantal PPI-gebruikers kan zelfs een klein risico een belangrijk probleem vormen op populatieniveau.
- Het profiel van de patiënten met risico op ongewenste effecten bij PPI-gebruik blijft momenteel onbekend.
- In afwachting van meer betrouwbare gegevens is voorzichtigheid geboden bij het **instellen van de behandeling: onderbouwde indicatie, vooraf bepaalde behandelingsduur en regelmatige evaluatie**.
- In verschillende studies bleek het gebruik van H₂-antihistaminica veiliger te zijn dan PPI-gebruik. Ze veroorzaken ook minder rebound-effect. Het is jammer dat er in België geen H₂-antihistaminica meer beschikbaar zijn, in tegenstelling tot de meeste buurlanden.
- Men mag ook niet vergeten de patiënt te informeren over het mogelijk rebound-effect bij het stopzetten van een PPI. Verschillende strategieën kunnen de patiënt helpen om te stoppen in geval van problemen: afbouwschema (dosisverlaging of verlenging van het interval tussen de doses), inname van een antacidum zo nodig, als noodmedicatie bij klachten [zie ook Auditorium "Langdurig PPI-gebruik"].

Bronnen

- 1 Moayyedi P et al. for the COMPASS investigators, Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multiyear, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin, *Gastroenterology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>.
- 2 Gastrointestinal disease: observational study and randomised trial give conflicting evidence on association between long-term PPI use and increased risk of death. NICE Medicines Evidence Commentary. September 2019.
- 3 Pirson L, Molenaar E. Protonpompremmers veilig genoeg? *Pharma Selecta*. November 2019.
- 4 Soloway B. Proton-Pump Inhibitors Probably Are Safe for at Least 3 Years of Chronic Use. *NEJM Journal Watch General Medicine* 2019. December 30.
- 5 Xie et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019;365:l1580 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1580>
- 6 Serious harms with long-term PPI use in older adults. *Therapeutics letter*. June 2020 <https://www.ti.ubc.ca/2020/06/26/126-serious-harms-with-long-term-ppi-use-in-older-adults/>
- 7 Vahdatzade, B.; de Vries, R. Verhoogde mortaliteit bij protonpompremmers. *Pharma Selecta*. September 2019.
- 8 Koretz, Ronald L. In US veterans, PPIs were linked to increased all-cause and some cause-specific mortality compared with H₂-blockers. *Annals of Internal Medicine* (2019 Jan 1) 171 (6):JC35-JC35.
- 9 Sun, S. et al. (2017), Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.*, 29: e12926. <https://doi.org/10.1111/nmo.12926>.
- 10 Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut* 2021;gutjnl-2021-325097. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325097>
- 11 Wan Q, Wu X, Li N, et al. Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926 386 participants. *Gut* 2019;68:762-764.
- 12 Yuan J et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studie. *Gut* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/gutjnl-2020-322557
- 13 Czarniak P, et al. Proton pump inhibitors are associated with incident type 2 diabetes mellitus in a prospective population-based cohort study. *Br J Clin*

Pharmacol. 2021 Dec 15. doi: 10.1111/bcp.15182. Epub ahead of print. PMID: 34907592.

14 Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of asthma in children. *JAMA Pediatr.* 2021;175(4):394-403.

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2776162>

15 Proton Pump Inhibitors Associated With Increased Risks of Fractures and Asthma in Children. *Worts pills, best pills.* June 2021.

16 Wang Y-H. et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture in Children. *JAMA Pediatr.* doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0007

17 Stapleton FB. Do Proton-Pump Inhibitors Increase Risk for Fractures in Children? *NEJM Journal Watch Pediatric and Adolescent Medicine*, 2020. March 26.

18 Willems Roel P.J. et al. Evaluation of the Association Between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization With Multidrug-Resistant Microorganisms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine* 2020. February, 24.

19 Hamerlinck H. Antiacides et augmentation du risque de colonisation intestinale par des germes multirésistants. *Minerva.* December 2020.

20 Lee TC, McDonal EG. Deprescribing Proton Pump Inhibitors: Overcoming Resistance. *JAMA Internal Medicine* 2020, February 24.

21 Zuger A. Does Gastric Acid Suppression Encourage Antibiotic Resistance? *NEJM Journal Watch* 2020, March 3.

22 Van den bogert S. Antibioticumresistentie door maagzuurremmers? *Ge-Bu* 2020. 8(54) : 85-88

23 Li G. et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut* 2020*gutjnl-2020-323366.*

24 Lee S. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut* 2021. 70 (1): 76-84.

25 DeVault K. Are Proton-Pump Inhibitors Associated with Increased COVID-19 Risk? *NEJM Journal Watch Gastroenterology.* 2020, July 29.

26 Inhibiteurs de la pompe à protons : risque plus grand de covid-19 grave. *Rev. Presc.* Octobre 2020. 40(444) : 746

27 Brett A. Proton-Pump Inhibitors and COVID-19 Severity. *NEJM Journal Watch General Medicine.* 2020, November 17.

28 Brett A. Another Look at PPI Use and COVID-19. *NEJM Journal Watch General Medicine, Infectious Disease* 2021. January, 12.

29 Hussain S et al. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease: Evidence-based meta-analysis of observational studies. *Clinical Epidemiology and Global Health.* 2019;7(1):46-52. DOI: 10.1016/j.cegh.2017.12.008.

30 Wu B et al. Association between proton pump inhibitors use and kidney diseases: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2018;11(7):6465-6473. EMBASE: 20180549422.

31 Saltzman J.R. Randomized Trial Supports Long-Term Safety of Proton-Pump Inhibitors. *NEJM Journal Watch Gastroenterology* 2019. June, 26.

32 More data on the association between PPIs and fracture risk. *DTB* 2020. DOI: 10.1136/dtb.2020.000014. Review of: Poly Tn, islam MM, Wu cc, et al. proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta analysis of observational studies. *Osteoporosis Int* 2019;30:103–14.

33 Khan M.A. et al. No Association Linking Short-Term Proton Pump Inhibitor Use to Dementia: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Am J Gastroenterol* 2019;00:1–8. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000500>

34 DeVault KR. Further Evidence That PPI Use Is Not Associated with Dementia. *NEJM Journal Watch Gastroenterology* 2020. February 6.

35 He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(5):490-497. doi:10.1097/BOR.0000000000000522.

36 Veettil S.K. et al. Association of proton-pump inhibitor use with adverse health outcomes : A systematic umbrella review of meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 ; 1-16. DOI: 10.1111/bcp.15103.

Focus

Empagliflozine bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie: gunstig effect op hospitalisaties, maar niet op mortaliteit

• Kernboodschap

- In de EMPEROR-Preserved-studie reduceerde een behandeling met empagliflozine bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen ten opzichte van placebo. Dit gunstige resultaat werd vooral veroorzaakt door een significante afname van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen; op vlak van cardiovasculaire mortaliteit was er geen significant verschil tussen beide groepen¹.
- Op basis van deze ene studie, is het nog moeilijk de plaats van empagliflozine in de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie te bepalen (basisbehandeling of *add on*-behandeling) alsook welke patiënten het meest gebaat zouden zijn met een behandeling met empagliflozine. Ook mogen enkele zeldzame ernstige ongewenste effecten, gezien met de glijflosines in de behandeling van diabetes, niet uit het oog verloren worden.

• Waarom is deze studie belangrijk?

- Voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie zijn er weinig geneesmiddelen met bewezen werkzaamheid (zie *Folia* december 2020)². Voor geen enkele geneesmiddelenklasse zijn er duidelijke aanwijzingen voor een gunstig effect op de overleving. Een update van de Cochrane-review over dit onderwerp in 2021 bevestigt dit en toont voor sommige klassen (de aldosteronantagonisten en het complex sacubitril/valsartan) een bescheiden gunstig effect op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen³.
- De glijflosines dapagliflozine en empagliflozine werden recent toegevoegd aan het behandelarsenaal voor hartfalen met gedaalde ejectiefractie, al is hun exacte plaats in de behandeling nog onduidelijk (zie *Folia* februari 2021). In de EMPEROR-Preserved-studie werd onderzocht of empagliflozine ook werkzaam is voor patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie.

• Opzet van de studie

- Dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie bij 5 988 patiënten met hartfalen (NYHA-klasse II-IV) en een ejectiefractie van meer dan 40%. De patiënten werden gerandomiseerd naar empagliflozine 10 mg eenmaal daags of placebo, bovenop de “gebruikelijke behandeling” van hartfalen met bewaarde ejectiefractie (dus *add-on* behandeling). De fabrikant van empagliflozine sponsorde het onderzoek en was nauw betrokken bij de opzet, de uitvoering en de analyse van de studie.
- De deelnemers waren gemiddeld 72 jaar oud. 80% van de patiënten had NYHA klasse II-hartfalen. De helft van de patiënten had diabetes mellitus. Eveneens de helft van de patiënten had matige of ernstige nierinsufficiëntie. Een derde van de patiënten had een ejectiefractie tussen 40 en 50%. 85% van de patiënten nam bij aanvang reeds een bètablokker, 80% een remmer van het RAS-systeem (ACE-inhibitor, sartaan of, een kleine minderheid van 2%, het complex sacubitril/valsartan) en 40% een aldosteronantagonist.
- Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van hospitalisaties wegens hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit. Secundaire eindpunten waren onder andere de individuele componenten van het samengestelde eindpunt en globale mortaliteit.

• Resultaten in het kort

- Na een mediane follow up van 26 maanden was de incidentie van het primaire eindpunt significant lager in de empagliflozine-groep dan in de placebogroep (13,8% vs 17,1%; HR 0,79; 95% BI 0,69 tot 0,90; NNT = 31 over de mediane duur van follow up). Dit gunstige effect werd vooral veroorzaakt door een duidelijke daling van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen (8,6% vs 11,8%; HR 0,71; 95% BI 0,60 tot 0,83). Er was geen verschil tussen beide groepen voor wat betreft de cardiovasculaire mortaliteit (7,3 vs 8,2%; HR 0,91; 95% BI 0,76 tot 1,09) en globale mortaliteit (14,1 vs 14,3%; HR 1,00; 95%BI 0,87 tot 1,15).
- De gunstige resultaten werden zowel gezien bij patiënten met als zonder diabetes.
- Het effect leek het grootst bij patiënten met een ejectiefractie tussen 40 en 50%. Er was geen statistisch significant verschil meer bij patiënten met een ejectiefractie van 60% of meer.
- Ongecompliceerde genitale en urinaire infecties en hypotensie deden zich frequenter voor in de empagliflozine-groep dan in de placebogroep. De rapportering van ernstige ongewenste effecten in het hoofdartikel is heel summier; volgens de tabel in de supplementaire appendix deden hypoglykemie, ketoacidose en gecompliceerde genitale infecties zich even frequent voor in beide groepen.

• Commentaar van het BCFI

- De EMPEROR-Preserved-studie wordt aangekondigd als de eerste studie bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie die zijn primaire eindpunt bereikt. Er zijn echter **nog maar weinig grote studies uitgevoerd bij patiënten met hartfalen met een bewaarde ejectiefractie**. Enkel candesartan en irbesartan, spironolacton en het complex sacubitril/valsartan

werden in studies van vergelijkbare grootte en met vergelijkbare eindpunten onderzocht. In geen van deze studies werd een voordeel aangetoond op een primair samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen⁴⁻⁷. Oudere geneesmiddelen zoals de bètablokkers en de ACE-inhibitoren werden voor deze indicatie nooit in dergelijke grote studies onderzocht.

- Het gunstige effect op het primaire samengestelde eindpunt **wordt gedreven door een reductie van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen**; op de cardiovasculaire mortaliteit wordt geen effect gezien. Ook sommige andere geneesmiddelengroepen tonen een bescheiden gunstig effect op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen, maar niet op de cardiovasculaire mortaliteit³⁻⁷. Het gunstig effect op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen lijkt meer uitgesproken met empagliflozine dan met de andere geneesmiddelenklassen, maar dit zijn indirecte vergelijkingen; er zijn geen studies die empagliflozine rechtstreeks met andere geneesmiddelenklassen vergelijken in deze indicatie.
- Sinds 2016 worden in de richtlijnen **hartfalenpatiënten met mid-range of mildly reduced ejection fraction (tussen 40 en 50%) gezien als een aparte groep**, waarvoor een specifieke behandelstrategie aangewezen kan zijn⁸. Deze studie includeert deze patiënten echter nog bij de patiënten met bewaard hartfalen. Gezien net deze patiënten het meest leken te profiteren van een behandeling met empagliflozine, lijkt het waarschijnlijk dat de resultaten veel minder positief zouden uitvallen als enkel patiënten met een bewaarde ejection fraction volgens de actuele criteria (ejection fraction van meer dan 50%) waren geïncludeerd. Ter vergelijking: de meeste andere grote studies bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejection fraction legden de ondergrens voor inclusie op een ejection fraction van 45%⁴⁻⁷.
- **Meer dan 80% van de patiënten in de EMPEROR-Preserved-studie had milde hartfalenklachten (NYHA-klasse I en II)**. Doordat er zo weinig patiënten met ernstigere hartfalenklachten (NYHA-klasse III en IV) geïncludeerd werden, is er onvoldoende evidentie voor een gunstig effect van empagliflozine bij deze patiënten.
- De studie vergelijkt empagliflozine met placebo als *add on*-behandeling bovenop “gebruikelijke behandeling”. Er zijn echter **nauwelijks richtlijnen over de behandeling van hartfalen met bewaarde ejection fraction** en deze “gebruikelijke behandeling” kan dus verschillen van patiënt tot patiënt. We kunnen op basis van deze studie moeilijk de plaats van empagliflozine ten opzichte van de andere hartfalenbehandelingen bepalen, noch bepalen in welke fase van de behandeling (basisbehandeling of *add on*-behandeling) empagliflozine best wordt ingezet.
- Bij het gebruik van gliflozines voor de behandeling van diabetes werden enkele zeldzame maar ernstige **ongewenste effecten** waargenomen (ketoacidose, amputaties, gangreen van Fournier). Net als in de studies bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejection fraction, werden deze ernstige ongewenste effecten in de EMPEROR-Preserved-studie in de interventiegroep niet frequenter waargenomen dan in de placebogroep, maar deze studies zijn te klein en te kort om dergelijke zeldzame ongewenste effecten te detecteren. Waakzaamheid voor deze zeldzame ernstige ongewenste effecten blijft dus vereist.
- **Conclusie:** het lijkt erop dat empagliflozine zich voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejection fraction schaarft bij de andere geneesmiddelen die een gunstig effect hebben op het aantal hospitalisaties wegens hartfalen, maar niet op cardiovasculaire mortaliteit (bètablokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, kaliumsparende diuretica, het complex sacubitril/valsartan). Het effect van empagliflozine lijkt, op basis van indirecte vergelijkingen, substantiëler dan dat van de andere geneesmiddelen, zeker bij patiënten met *mildly reduced* hartfalen. Of empagliflozine werkelijk een gamechanger wordt voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejection fraction en welke patiënten het meest baat ervan zullen ondervinden, moet nog blijken uit verder onderzoek. Bij het afwegen van de voor- en nadelen van empagliflozine voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejection fraction moeten ook de zeldzame ernstige ongewenste effecten, die eerder aan het licht kwamen bij de behandeling van diabetes met gliflozinen, in overweging genomen worden (ketoacidose, amputaties, gangreen van Fournier).
- Het Europese Geneesmiddelenagentschap keurde in maart 2022 de uitbreiding van de indicatie van empagliflozine naar hartfalen met bewaarde ejection fraction goed. Of ook de andere gliflozinen kunnen ingeschakeld worden bij de behandeling van hartfalen met bewaarde ejection fraction, moet nog onderzocht worden. De recente ESC-richtlijn, die ongeveer gelijktijdig met de EMPEROR-Preserved-studie gepubliceerd werd, vermeldt de gliflozinen nog niet als behandelingsoptie voor patiënten met hartfalen met *mildly reduced* ejection fraction of bewaarde ejection fraction⁸.

Bronnen

- 1 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction *N Engl J Med* 2021;385:1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
- 2 Gard E, Nanayakkara S, Kaye D, Gibbs H. Management of heart failure with preserved ejection fraction *Aus Prescr*. 2020;43:12-7. doi:10.18773/austprescr.2020.006
- 3 Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021, Issue 5. Art. No.: CD012721. doi: 10.1002/14651858.CD012721.pub3
- 4 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and a preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet*. 2003; 362:777-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7

- 5** Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie M et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction *N Engl J Med.* 2008;359:2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450
- 6** Pitt B, Pfeffer MA, Asmann SF, Boineau R, Anand IS et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction *N Engl J Med.* 2014;370:1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731
- 7** Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction *N Engl J Med.* 2019; 381:1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
- 8** European Society of Cardiology. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

Focus

Lisdexamfetamine, een nieuwe behandelingsoptie bij kinderen en adolescenten met ADHD

- Lisdexamfetamine, een prodrug van dexamfetamine, is volgens de SKP geïndiceerd als onderdeel van een behandelingsprogramma voor ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar met onvoldoende respons op methylfenidaat. De behandeling moet volgens de SKP plaatsvinden onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten.
- Placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid van lisdexamfetamine bij kinderen en adolescenten is beperkt. Bij kinderen en adolescenten zonder voorafgaand falen van methylfenidaat wordt een groter effect gevonden op de ADHD-symptomen met lisdexamfetamine dan met placebo. Of dit zich ook vertaalt in een betere levenskwaliteit is niet duidelijk.
- Slechts één gerandomiseerde studie onderzocht lisdexamfetamine in de doelgroep waarvoor het vergund is (bij falen van methylfenidaat). Deze vergeleek lisdexamfetamine met atomoxetine en stelde vast dat de ADHD-symptomen sneller verbeterden met lisdexamfetamine.
- Alle gerandomiseerde studies met lisdexamfetamine zijn van zeer korte duur (maximaal 5 weken behandeling met een stabiele dosis), wat in contrast staat met de vaak jarenlange inname van ADHD-medicatie.
- Zeer vaak optredende ongewenste effecten van lisdexamfetamine bij kinderen en adolescenten zijn verminderde eetlust, gewichtsverlies, insomnie, hoofdpijn en bovenbuikpijn. In vergelijking met placebo wordt de behandeling vaker stopgezet vanwege ongewenste effecten.
- Hoewel lisdexamfetamine in het buitenland al langer op de markt is, blijven er vraagtekens over de veiligheid, met name over cardiovasculaire en psychiatrische ongewenste effecten zoals suïcidale ideaties/gedrag en psychose. Meer onderzoek is nodig.
- Behandeling met lisdexamfetamine gaat bij een klein deel van de kinderen en adolescenten gepaard met klinisch relevant gewichtsverlies; dit kan een reden zijn om de behandeling te onderbreken. Ook groeivertraging kan optreden, maar of langdurig gebruik van lisdexamfetamine een nadelig effect heeft op de uiteindelijke lichaamslengte is niet geweten.
- Lisdexamfetamine is qua reglementering gelijkgesteld aan de verdoovende middelen en een risico van oneigenlijk gebruik en misbruik kan niet uitgesloten worden.

Inleiding

Lisdexamfetamine behoort tot de klasse van amfetaminederivaten en wordt gebruikt bij aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). Lisdexamfetamine is een farmacologisch inactieve **prodrug van dexamfetamine**, een sympathicomimeticum met centraal stimulerende werking. Na orale inname wordt lisdexamfetamine gehydrolyseerd tot dexamfetamine, dat verantwoordelijk is voor de werking van het middel.¹ De piekconcentratie van dexamfetamine wordt bereikt 3,5u na inname.²

Tot voor kort was dexamfetamine in magistrale bereiding het enige beschikbare amfetaminederivaat in België. Sedert september 2021 is ook lisdexamfetamine op de markt gekomen onder de specialiteitsnaam Elvanse® (niet terugbetaald, situatie op 20/04/2022). In andere landen is lisdexamfetamine al langer op de markt, in de Verenigde Staten reeds sinds 2007.

Lisdexamfetamine is volgens de SKP geïndiceerd voor kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten met *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD), bij wie de **respons op een eerdere behandeling met methylfenidaat als klinisch onvoldoende** wordt beschouwd. Het dient voorgeschreven te worden onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen en adolescenten.¹

Lisdexamfetamine is een geneesmiddel dat **qua reglementering gelijkgesteld is aan de verdoovende middelen** (zie Repertorium 2.9.1).

Werkzaamheid

Van de gerandomiseerde, dubbelblinde studies die lisdexamfetamine onderzochten bij kinderen en adolescenten met ADHD, is er slechts 1 uitgevoerd in de doelgroep waarvoor lisdexamfetamine geïndiceerd is, met name kinderen en adolescenten die onvoldoende reageren op methylfenidaat.

Uit de studies die lisdexamfetamine onderzochten bij **kinderen en adolescenten met ADHD in het algemeen** (dus niet in de specifieke groep bij wie methylfenidaat gefaald had)^{3,4} kan het volgende afgeleid worden:

- De deelnemers moesten matig ernstige tot ernstige ADHD hebben (score van minstens 28 punten op een ADHD-beoordelingsschaal met een range van 0 tot 54) om in aanmerking te komen voor de studie. Er mocht geen sprake zijn van cardiovasculaire aandoeningen, psychiatrische comorbiditeit, tics/Tourette, of suïciderisico.
- De studieduur bedroeg maximaal 8 weken, inbegrepen de periode van dosistitratie, en de behandeling met een stabiele dosis duurde maximaal 5 weken.⁵
- Lisdexamfetamine gaf beduidend meer symptoomverbetering volgens het oordeel van de onderzoeker (primair eindpunt in de meeste studies) en meer kans op respons (secundair eindpunt) in vergelijking met placebo.
- Het effect op de levenskwaliteit werd zelden gerapporteerd. In de enige studie die dit eindpunt onderzocht, gingen zowel de

deelnemers die lisdexamfetamine kregen als de deelnemers uit de placebogroep lichtjes vooruit.

- De bevindingen van de vergelijkende studies met methylfenidaat waren niet eenduidig. Een studie vond meer effect met lisdexamfetamine dan met methylfenidaat bij kinderen en adolescenten (gemiddeld 5,6 punten extra winst op een schaal van 0 tot 54 punten), maar de hoge studieuitval (>40%) bemoeilijkt interpretatie van de resultaten.⁶ In de studies bij adolescenten was de winst beperkter en niet altijd statistisch significant (gemiddeld 2,1 à 3,4 punten extra winst ten opzichte van methylfenidaat).⁷ Het samenvoegen van de studies bij kinderen en adolescenten in een meta-analyse leverde wel een beter effect op van lisdexamfetamine in vergelijking met methylfenidaat.³
- Zie de overzichtstabel in de +meer info voor meer details.

- Uit de systematische review van Cortese et al.³ blijkt een groot effect van lisdexamfetamine op de symptomen volgens de onderzoeker in vergelijking met placebo (ADHD-RS-IV: SMD - 1,10; 95% BI -1,42 tot -0,78) en meer kans op verbetering volgens de arts in vergelijking met methylfenidaat (OR 1,65; 95% BI 1,14 tot 2,39).

- Twee RCT's (Giblin 2011 en Wigal 2009) die niet geïnccludeerd werden in de systematische review van Cortese maar wel in een *Cochrane review*⁴, includeerden uitsluitend kinderen die een succesvolle dosisoptimalisatie met lisdexamfetamine ondergaan hadden voorafgaand aan de randomisatie. Ze worden hier niet besproken omdat de werkzaamheid ten opzichte van placebo bij dergelijk onderzoeksopzet overschat is.

- Voor de resultaten van de afzonderlijke studies zie onderstaande tabel.

Tabel: studies³ over lisdexamfetamine bij kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten

Studie	Populatie	Interventies, studieopzet, duur	Resultaten
Biederman 2007 ⁸	n = 290 6 - 12j 64% geen eerdere inname van of onvoldoende respons op ADHD-medicatie	LDX 30-50-70 mg PLAC dubbelblinde RCT, 4w follow-up 79%	ADHD-RS-IV (primaire eindpunt): LDX max. - 26; PLAC - 6; p< 0,001 (grafische weergave) CGI-I: LDX ca. - 1,5 vs. PLAC 0; p< 0,001 (grafische weergave)
Findling 2011 ⁹	n = 314 13-17j Exclusie o.a. falen van amfetamines, of reeds onder controle met ADHD-medicatie	LDX 30-50-70 mg PLAC dubbelblinde RCT, 4w follow-up 84% (LDX 83% vs PLAC 87%)	ADHD-RS-IV (primaire eindpunt): LDX 30mg - 18,3; LDX 50mg - 21,1; LDX 70mg - 20,7; PLAC - 12,8 LDX vs PLAC: resp. - 5,5 (- 9,7 tot - 1,3); - 8,3 (- 12,5 tot - 4,1); - 7,9 (- 12,1 tot - 3,8) sterk tot zeer sterk verbeterd (CGI-I 1 of 2): LDX 69%; PLAC 40% (p< 0,001) YQOL-R : Basiscore: LDX 79,5; PLAC 79,2 Eindmeting: LDX 81,2; PLAC 81,3 LDX vs PLAC niet SS
Coghill 2013 ^{6, 10}	n = 336 6 -17j Exclusie o.a. falen van MPH, of reeds onder controle met ADHD-medicatie	LDX 30-70 mg MPH OROS 18-54 mg PLAC dubbelblinde RCT, 7w follow-up 58% (LDX 71%, MPH 66%, PLAC 38%)	ADHD-RS-IV (primaire eindpunt): LDX - 24,3; MPH - 18,7; PLAC - 5,7 LDX vs PLAC: - 18,6 (- 21,5 tot - 15,7) MPH vs PLAC: - 13,0 (- 15,9 tot - 10,2) LDX vs MPH: - 5,6 (- 8,4 tot - 2,7) verbeterd op CGI: LDX 78%; MPH 61%; PLAC 14% LDX vs PLAC: 63,6% (53,0 tot 74,1) MPH vs PLAC: 46,2% (34,6 tot 57,7) LDX vs MPH: 17,4% (5,0 tot 29,8) Respons (≥ 30% vermindering ADHD-RS-IV en sterk tot zeer sterk verbeterd volgens CGI_I): LDX vs PLAC: 63,5% (53,0 tot 74,1) MPH vs PLAC: 45,2% (33,9 tot 56,5) LDX vs MPH: 18,3% (5,4 tot 31,3)

Newcorn 2017 ^{7, 11}	n = 464 13-17j Exclusie o.a. falen van MPH of amfetamines, of reeds onder controle met ADHD-medicatie	LDX 30-70 mg MPH OROS 18-72 mg PLAC dubbelblinde RCT, 8w follow-up 82%	ADHD-RS-IV (primaire eindpunt): LXD - 25,6; MPH - 23,5; PLAC - 13,4 LDX vs PLAC: - 12,2 (- 15,1 tot - 9,4); ES - 1,16 MPH vs PLAC: - 10,1 (- 13,0 tot - 7,3); ES - 0,97 LDX vs MPH: - 2,1 (- 4,3 tot + 0,2); ES - 0,20 sterk tot zeer sterk verbeterd volgens CGI-I: LDX 83%; MPH 81%; PLAC 35% LDX vs MPH: p = 0,616 LDX vs PLAC: p < 0,0001 MPH vs PLAC: p < 0,0001
Newcorn 2017 ^{7, 12}	n = 549 13-17j Exclusie o.a. falen van MPH of amfetamines, of reeds onder controle met ADHD-medicatie	LDX 30-70 mg MPH OROS 18-72 mg PLAC dubbelblinde RCT, 6w follow-up 83%	ADHD-RS-IV (primaire eindpunt): LXD - 25,4; MPH - 22,1; PLAC - 17 LXD vs PLAC: - 8,5 (- 11 tot - 6); ES - 0,82 MPH vs PLAC: - 5,1 (- 7,6 tot - 2,6); ES - 0,50 LDX vs MPH: - 3,4 (- 5,4 tot - 1,3); ES - 0,33 sterk tot zeer sterk verbeterd volgens CGI-I: LDX 81%; MPH 71%; PLAC 50% LDX vs PLAC: p < 0,0001 MPH vs PLAC: p < 0,0002 LDX vs MPH: p = 0,0188

n = aantal deelnemers; LDX = lisdexamfetamine; MPH = methylfenidaat; PLAC = placebo; ADHD-RS-IV = ADHD Rating Scale - investigator (range 0-54, hogere score betekent meer symptomen); YQOL-R = Youth Quality of Life-Research Version (range 0-100, hogere score betekent betere levenskwaliteit volgens het oordeel van de adolescent); SS = statistisch significant; ES = effect size

Vergelijkende klinische studies tussen lisdexamfetamine en dexamfetamine werden niet gevonden.

Over de werkzaamheid van lisdexamfetamine **op langere termijn** zijn enkele niet-gerandomiseerde opvolgingsstudies vermeld in onze bronnen, met een opvolgingsduur van 1 tot 2 jaar. Bij ca. 2 op 3 deelnemers die aanvankelijk gunstig reageerden op lisdexamfetamine, bleef de respons behouden tijdens de onderhoudsbehandeling. Er was aanzienlijke uitval in deze studies.

- In een open-label follow-up met een opvolgingsduur van 1 jaar bij 272 kinderen (6-12j)^{2, 13, 14} voltooide 54% van de deelnemers de studie. Bij 63% van de kinderen die gunstig reageerden op lisdexamfetamine in de opstartfase werd blijvende respons vastgesteld. 46% van de kinderen die aanvankelijk remissie bereikten, bleef in remissie tot het einde van de studie.
- In een open-label follow-up met een opvolgingsduur van 2 jaar bij 314 kinderen en adolescenten(6-17j)¹⁵, voltooide 61% van de deelnemers de studie. In de laatste opvolgmeting tijdens behandeling (*last on treatment analysis*) vertoonde 69% van de deelnemers respons (sterk tot zeer sterk verbeterd en $\geq 50\%$ vermindering in de ADHD-RS-IV score). Er waren geen gegevens over het percentage deelnemers met blijvende respons.
- De belangrijkste redenen van het stopzetten van de follow-up waren het afhaken van de deelnemers en het optreden van ongewenste effecten. Ongewenste effecten die het vaakst aanleiding gaven tot het beëindigen van de behandeling waren agressie, irritatie, verminderde eetlust, depressieve stemming, tics, insomnia, apathie, tachycardie en gewichtsverlies.^{2, 13-15} Ernstige ongewenste effecten die leidden tot stoppen waren een geval van aritmie, een geval van syncope en een suïcidepoging.¹⁵

Een studie stelt beduidend meer therapiefalen vast zes weken na het abrupt **onderbreken van de onderhoudsbehandeling** met lisdexamfetamine.

Een dubbelblinde studie¹⁶ randomiseerde kinderen en adolescenten (n =153) na 26 weken onderhoudsbehandeling met lisdexamfetamine over voortzetten van de medicatie of overschakeling op placebo. Bij 67,5% van de deelnemers die overschakelden op placebo, versus bij 16% van de deelnemers die verder lisdexamfetamine namen, trad 6 weken na medicatiestop therapiefalen op (toename van minstens 50% in de symptoomscore + verslechtering volgens de *Clinical Global Impression* schaal). De subscores op een vragenlijst die de levenskwaliteit onderzocht, gingen achteruit in de placebogroep maar niet in de groep die verder lisdexamfetamine nam.¹⁷

Evidentie over de werkzaamheid van lisdexamfetamine **bij falen van methylfenidaat** is schaars:

- Een dubbelblinde RCT vergeleek lisdexamfetamine met atomoxetine bij 267 kinderen en adolescenten met onvoldoende respons op methylfenidaat (zie +meer info). De behandelingsduur bedroeg 9 weken, inclusief 4 weken dosistitratie. Eén op vier kinderen verliet de studie voortijdig in beide behandelingsgroepen. De tijd tot respons (primair eindpunt) was significant korter met lisdexamfetamine dan met atomoxetine: mediaan 12 versus 21 dagen. De secundaire eindpunten waren aan het einde van de behandeling eveneens in het voordeel van lisdexamfetamine: meer verbetering in ADHD-symptomen volgens de arts-onderzoeker (middelmatig effect), meer responders (73% vs 50%), meer kinderen in remissie (61% vs 46%), en meer winst in functioneren/gedrag volgens de ouders (klein effect).^{18 19, 20} Er was geen informatie over het effect op de levenskwaliteit.
- Een post-hoc analyse^{8b} van een andere placebogecontroleerde RCT ging het effect na van lisdexamfetamine in de subgroep van 26 kinderen met falen van methylfenidaat. Na vier weken werd in deze subgroep meer verbetering vastgesteld op de ADHD-symptomen met lisdexamfetamine dan met placebo (zie +meer info). De studie was echter van zeer lage kwaliteit.²¹

Tabel: studies over de werkzaamheid van lisdexamfetamine bij kinderen en adolescenten met onvoldoende respons op methylfenidaat²¹

Studie	Populatie	Vergelijking, studiedesign en duur	Resultaten
Dittmann 2013 ¹⁸ , Dittmann 2014 ¹⁹ , Nagy 2015 ²⁰	n = 267 6-17j onvoldoende respons op MPH	LDX 30-70 mg vs ATX (max. 100 mg) dubbelblinde RCT, 9w (4w dosistitratie) follow-up 75%	Tijd tot respons (primair eindpunt, $\geq 50\%$ verbetering ADHD-RS-IV of CGI-I 1 of 2): Mediaan LDX 12d vs ATX 21d ($p = 0,001$) ADHD-RS-IV: LDX - 26,3; ATX - 19,4 LDX vs ATX - 6,59 (- 9,3 tot - 3,6); ES 0,56 WFIRS-P: LDX - 0,37; ATX - 0,30 LDX vs ATX ES 0,27 ; $p = 0,046$ Respons ($\geq 50\%$ verbetering ADHD-RS-IV): LDX 73% vs ATX 50% ($p < 0,01$) Remissie: 60,7% vs 46,3% (geen p-waarde)
Jain 2011 ^{8b}	n = 26 6-12j onvoldoende respons op MPH	LDX 30-70 mg vs PLAC; 4w Post-hoc analyse van RCT Biederman ⁸	Respons ($\geq 30\%$ verbetering ADHD-RS-IV en CGI-I 1 of 2): LDX 79% vs PLAC 43% Remissie: LDX 63% vs PLAC 14%

n = aantal deelnemers; LDX = lisdexamfetamine; ATX = atomoxetine; MPH = methylfenidaat; PLAC = placebo ; ADHD-RS-IV = ADHD Rating Scale - investigator (range 0-54, hogere score betekent meer symptomen); CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement; WFIRS-P = Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent (range 0-3, hogere score betekent slechter functioneren); ES = effect size

Veiligheid

Ongewenste effecten¹

- **Verminderde eetlust, gewichtsverlies, insomnia, hoofdpijn en bovenbuikpijn** treden zeer vaak op met lisdexamfetamine (bij >10% van de kinderen en adolescenten).
Duizeligheid, slaperigheid, tachycardie, droge mond, prikkelbaarheid, vermoeidheid, en koorts zijn frequent (1 tot 10%).

Bij kinderen treden vaak op: tics, emotionele labiliteit, agressie, constipatie, rash; bij adolescenten: angst, depressie, rusteloosheid, tremor, hartkloppingen, dyspneu, gevoel van zenuwachtigheid. Volgens een netwerkmeta-analyse werd lisdexamfetamine vaker stopgezet dan placebo wegens ongewenste effecten.³

- Zowel in gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek als in open-label follow-up onderzoek werd een **verhoging van de bloeddruk en het hartritme** vastgesteld.^{3, 14, 15, 18} Bij een klein deel van de kinderen en adolescenten leek de verhoging klinisch relevant.
- **Groeivertraging** is geobserveerd tijdens de behandeling met lisdexamfetamine, maar over het effect op de definitieve lichaamslengte werd geen onderzoek gevonden.
- Volgende **cardiovasculaire ongewenste effecten** zijn gemeld bij kinderen en/of adolescenten die lisdexamfetamine namen: plotse cardiale dood, cardiomyopathie, syncope, aritmie, fenomeen van Raynaud, CVA. De gegevens laten niet toe het causaal verband te beoordelen. Ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten na gebruik van stimulantia zijn vooral, maar niet uitsluitend, geobserveerd bij kinderen en adolescenten met cardiale abnormaliteiten.^{22, 23}

In een Amerikaanse farmacovigilantiestudie²³ die gebruik maakte van de *US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System pharmacovigilance database (FAERS)*, meldingen tussen 1 juli 2015 en 30 april 2019) werd een CVA gemeld (met opname in het ziekenhuis gedurende 35 dagen) bij een gezonde jongen van 10 jaar die gedurende twee weken 20 mg lisdexamfetamine per dag gebruikt had. Een bijkomende zoektocht van de auteurs in de FDA-database vond in totaal 7 meldingen van CVA bij kinderen en adolescenten, maar de gegevens lieten niet toe een causaal verband na te gaan.

- **Agressief gedrag, vijandig gedrag en suïcidale ideaties/gedrag** zijn gemeld met lisdexamfetamine.²⁴ Volgens niet-gerandomiseerd onderzoek gaat gebruik van lisdexamfetamine (en andere stimulantia) bij adolescenten gepaard met een verhoogde incidentie van **psychose**.^{23, 25, 26} Een oorzaak-gevolg relatie is uit dit type onderzoek niet af te leiden.

- In een grootschalige cohortstudie (n = 337 919)^{25, 26} bij adolescenten en jong-volwassenen met ADHD (leeftijd 13-25 j) die methylfenidaat of een amfetamine (o.a. lisdexamfetamine) voorgeschreven kregen, bedroeg de incidentie van psychose 1 op 660. De duur tot het optreden van psychose bedroeg mediaan vier maanden. Het risico was in deze studie hoger met lisdexamfetamine dan met langwerkend methylfenidaat (HR 1,54; 95% BI 1,10 tot 2,16).
- Een post-marketing veiligheidsstudie over de incidentie van suïcidaliteit, psychose en misbruik bij gebruik van stimulantia (o.a. lisdexamfetamine) zou reeds in oktober 2019 voltooid zijn, maar er zijn geen resultaten beschikbaar in ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT04132557, geraadpleegd op 09/02/2022).

- Er zijn aanwijzingen dat stimulantia de **convulsiedrempel verlagen**, ook bij kinderen en adolescenten zonder voorgeschiedenis en EEG-afwijkingen. In de klinische studies met lisdexamfetamine werden personen met epilepsie uit voorzorg geëxcludeerd.²²
- Lisdexamfetamine kan duizeligheid, sufheid en visusstoornissen veroorzaken, waaronder accommodatiestoornissen en wazig zien. Deze bijwerkingen kunnen een matige invloed hebben op de **rijvaardigheid** en op het vermogen om machines te bedienen.¹ De mogelijkheid om dexamfetamine of lisdexamfetamine te gebruiken in de behandeling van ADHD wordt, in tegenstelling tot methylfenidaat, gelimiteerd bij adolescenten (en volwassenen) die een voertuig (leren) besturen door artikel 37bis van de wegverkeerswet.²⁷

Volgens artikel 37bis van de verkeerswet is het besturen van een voertuig (of rijdier) op de openbare weg, of het begeleiden van een bestuurder met het oog op scholing, strafbaar wanneer de aanwezigheid van amfetamines aangetoond wordt met behulp van een speekseltest of bloedanalyse.

Zwangerschap en borstvoeding²⁸⁻³⁰

- Onze bronnen bespreken dexamfetamine (ze geven geen informatie over lisdexamfetamine).
- Zwangerschap: er zijn geen signalen van aangeboren afwijkingen of andere nefaste effecten door dexamfetamine, maar de gegevens zijn schaars. Bij gebruik op het einde van de zwangerschap kunnen onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene ontstaan. Bij recreatief gebruik van amfetamine zijn er signalen van een dosis-afhankelijk verhoogd risico van vroeggeboorte en effect op de groei en geboortegewicht.
- Borstvoeding: er zijn geen signalen van nadelige effecten door dexamfetamine bij het borstgevoede kind, maar de gegevens zijn schaars. Bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding, attent zijn voor het optreden bij het kind van rusteloosheid, slapeloosheid, verminderde eetlust en een verminderde groei.

Contra-indicaties, bijzondere voorzorgen, interacties¹

- **Contra-indicaties** voor lisdexamfetamine zijn overgevoeligheid voor sympathicomimetica, gelijktijdig gebruik van MAO-remmers of binnen twee weken na behandeling met MAO-remmers, hyperthyreoïdie of thyreotoxicose, geagiteerde gemoedstoestanden,

symptomatische cardiovasculaire ziekte, gevorderde arteriosclerose, matig tot ernstige hypertensie, glaucoom.

- De **groei**, de **cardiovasculaire toestand** (bloeddruk en hartslag) en de **psychische toestand** moeten gedurende de hele behandelingsduur bewaakt worden.
- Centrale stimulantia zoals lisdexamfetamine zijn af te raden bij kinderen en adolescenten met bekende structurele hartafwijkingen of andere ernstige hartproblemen.
- Lisdexamfetamine is een product dat qua regelgeving gelijkgesteld is met de verdovende middelen (zie Inl 2.9.1). Zoals bij alle amfetamines bestaat er een kans op **misbruik of oneigenlijk gebruik**. Lisdexamfetamine werd ontwikkeld in de hoop het risico van misbruik (reeds gekend voor (dex)amfetamine) te verminderen, maar dergelijk risico is niet uit te sluiten (zie + meer info).^{2, 22, 27, 31} Er is *Risk Minimization Activities (RMA)* materiaal beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars. De SKP stelt dat stimulantia met voorzichtigheid moeten voorgeschreven worden aan personen met een voorgeschiedenis van druggebruik of verslaving. Tekenen van chronische intoxicatie zijn: dermatose, insomnia, prikkelbaarheid, hyperactiviteit, persoonlijkheidsstoornissen, psychose.

– Een retrospectieve studie³² onderzocht ruim 23 000 meldingen (tussen 2007 en 2012) bij het *National Poison Data System* van de V.S. Er waren 294 meldingen van misbruik (*abuse*) en 322 meldingen van oneigenlijk gebruik (*misuse*) met lisdexamfetamine. De meeste gevallen van misbruik en oneigenlijk gebruik waren bij adolescenten. Het risico van misbruik of verkeerd gebruik was hoger voor langwerkend dexamfetamine/amfetamine dan voor lisdexamfetamine (OR 1,9 (95% BI 1,7 tot 2,2)). Het aantal meldingen met lisdexamfetamine nam echter toe over de jaren, om uiteindelijk in absolute aantallen boven het aantal meldingen met langwerkend dexamfetamine/amfetamine uit te komen.

- In geval van ernstige nierinsufficiëntie mag de dosis niet hoger zijn dan 50 mg per dag.
- Plotse stopzetting van langdurig gebruikte hoge doses kan leiden tot extreme vermoeidheid, hyperfagie en depressie.^{28, 33}
- Interacties vermeld in de SKP zijn:
 - Risico van hypertensieve crisis bij associatie met MAO-inhibitoren.
 - Verminderde werkzaamheid van antihypertensiva.
 - Risico van serotoninesyndroom in geval van associatie met andere serotoninerge geneesmiddelen zoals SSRI's en SNRI's (in verband met serotoninesyndroom, zie Inl 6.2.4).
 - Versterking van het analgetische effect van opioïden.
 - Lisdexamfetamine is een zwakke inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel Ic in Inl 6.3).
 - Geneesmiddelen die de urinaire pH wijzigen hebben een effect op de excretie van amfetaminen: urineverzurende middelen (bv. ascorbinezuur) verhogen hun excretie; urine-alkaliserende middelen (bv. acetazolamide, natriumwaterstofcarbonaat) daarentegen verlagen hun excretie wat hun effect kan versterken of verlengen.

Commentaar van het BCFI

- In haar rapport over de Medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van ADHD raadt de **Hoge Gezondheidsraad** dexamfetamine aan bij kinderen en adolescenten wanneer methylfenidaat niet effectief is, bij voorkeur in een preparaat met vertraagde vrijstelling. Op het moment van publicatie van dit rapport bestond er in België geen preparaat met vertraagde vrijstelling: dexamfetamine was uitsluitend beschikbaar als magistrale bereiding (met normale afgifte) en lisdexamfetamine was nog niet gecommmercialiseerd. Voor het advies omtrent dexamfetamine baseerde de Hoge Gezondheidsraad zich op de richtlijn van NICE³⁴ en de Nederlandse Zorgstandaard ADHD³¹ (waarin de evidentie over medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren overgenomen was van NICE).
- Een argument van NICE om te kiezen voor **stimulantia** bij kinderen en adolescenten met ADHD, is hun **snellere werking** in vergelijking met andere ADHD-medicatie (vb. atomoxetine en guanfacine). De keuze om methylfenidaat aan te bevelen als eerste stap en pas over te schakelen op lisdexamfetamine bij falen van methylfenidaat, is gestoeld op een combinatie van evidentie, ervaringen van de experts en de vergunde indicaties.³⁴ De NICE-richtlijn en de bijhorende *evidence reports* vertonen wel een aantal tekortkomingen.

De richtlijn van NICE is volgens de werkgroep van de Hoge Gezondheidsraad van voldoende kwaliteit²⁷. Desondanks zijn er enkele kanttekeningen bij te maken, zoals³⁵:

- het formuleren van sterke aanbevelingen zonder rekening te houden met de lage kwaliteit en de korte behandelingsduur van de beschikbare studies.
- het beperken van de analyses over werkzaamheid tot ADHD-symptomen en levenskwaliteit en geen aandacht voor andere relevante eindpunten, zoals schools functioneren, middelengebruik en suïcidaal gedrag;
- het uitvoeren van talrijke meta-analyses (meer dan 300 voor de geselecteerde klinische eindpunten) zonder correctie voor multipelere metingen. De meeste analyses zijn bovendien op basis van slechts 1 RCT;
- het niet in rekening nemen van onnauwkeurigheid (als gevolg van kleine patiëntaantallen) in de beoordeling van de studiekwaliteit;
- de moeilijke inschatting van de veiligheid omdat overwegend kortdurende gerandomiseerde studies werden geïncludeerd, terwijl voor dergelijke info ook gegevens uit langlopende en/of grote observationele studies nuttig kunnen zijn.

- Wat betreft onze kennis over de werkzaamheid van lisdexamfetamine blijven een aantal belangrijke hiaten aanwezig:
 - In de studies werden **stringente selectiecriteria** gehanteerd. Zo moesten de deelnemers minstens matig ernstige ADHD hebben en mocht er geen sprake zijn van tics/Tourette, psychiatrische co-morbiditeit, suïciderisico, of een voorgeschiedenis van epileptische insulten. Ook cardiovasculaire risicofactoren mochten niet aanwezig zijn. De studieresultaten kunnen dus niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar kinderen met minder uitgesproken beelden en/of co-morbiditeit.
 - De **korte onderzoeksduur** van de gerandomiseerde studies en aanzienlijke **uitval** van deelnemers in de opvolgingsstudies bemoeilijken interpretatie van de resultaten voor de klinische praktijk.
 - Alle studies vonden klinisch relevante **verbetering in de symptomen** volgens de arts-onderzoeker. Symptoomverbetering gaat echter niet altijd gepaard met een verbetering in de levenskwaliteit.³⁶ Levenskwaliteit van het kind of de adolescent werd in slechts 1 studie met lisdexamfetamine gerapporteerd, en deze vond geen verschil met placebo. Meer aandacht voor dit eindpunt is zeker wenselijk.
 - Er werd slechts één gerandomiseerde studie gevonden **bij kinderen en adolescenten met falen van methylfenidaat** – de doelgroep waarvoor lisdexamfetamine vergund is – en deze was van korte duur. Positief in deze studie was wel dat verbetering sneller optrad met lisdexamfetamine dan met atomoxetine en dat er geen verschil was in ongewenste effecten.
- Aangaande de **veiligheid van lisdexamfetamine op lange termijn** blijft er nog onduidelijkheid over het risico van ernstige cardiovasculaire en psychiatrische ongewenste effecten, en over het risico van groeiachterstand. De Hoge Gezondheidsraad stelt voor om op regelmatige basis te evalueren of de medicatie nog noodzakelijk is en eventueel medicatiepauzes in te bouwen. De opvolging kan volgens de Hoge Gezondheidsraad door de huisarts gebeuren, met een goede interactie tussen huisarts en specialist en met aandacht voor de volgende aspecten: lengte en gewicht, pols en bloeddruk, tics, psychiatrische symptomen zoals somberheid, angst, psychose.
- Potentieel **misbruik** is bekend bij alle ADHD medicatie en vraagt bij amfetamine-achtige stoffen zeker extra aandacht.
- Behandeling van kinderen en adolescenten met ADHD richt zich niet enkel op de symptomen maar ook op de geassocieerde problemen en de impact op het dagelijks leven. Voor meer informatie over de **aanpak van ADHD** kan de website “Zorgpad ADHD” geraadpleegd worden. Deze web-tool werd ontwikkeld met steun van de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid en baseert zich op de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad en op internationale richtlijnen over ADHD (aangepast aan de Belgische context).
- Voor meer informatie over andere **ADHD-medicatie**, zie het Repertorium H10.4.

Bronnen

- 1 Anonymus. Elvanse® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product. 2021.
- 2 Anonymus. New drugs: lisdexamfetamine. Australian Prescriber 2013;36:1-2.doi:: 10.1016/.
- 3 Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet 2018;5:727-38.doi:http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4
- 4 Punja S, Shamsseer L, Hartling L, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD009996.doi:10.1002/14651858.CD009996.pub2
- 5 DTB. What place for lisdexamfetamine in children and adolescents with ADHD? Drug Ther Bull 2013;51:114-7.doi:10.1136/dtb.2013.10.0208
- 6 Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:1208-18.doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.012
- 7 Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, et al. Randomized, double-Blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Drugs 2017;31:999-1014.doi:10.1007/s40263-017-0468-2
- 8 Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, et al. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity

- disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. 2007;29:450-63.doi:[https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(07\)80083-X](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(07)80083-X)
- 8b** Jain R, Babcock T, Burtea T, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2011;5:35. doi:<https://doi.org/10.1186/1753-2000-5-35>
- 9** Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:395-405.doi:[10.1016/j.jaac.2011.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.01.007)
- 10** Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs* 2013;27:743-51.doi:[10.1007/s40263-013-0086-6](https://doi.org/10.1007/s40263-013-0086-6)
- 11** U. S. National Library of Medicine. Identifier: NCT01552915. Effectiveness of Vyvanse compared to Concerta in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. 2012. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552915>
- 12** U. S. National Library of Medicine. Identifier: NCT01552902. Effectiveness of Vyvanse compared to Concerta in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder 2012. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552902>
- 13** Findling RL, Adeyi B, Chen G, et al. Clinical response and symptomatic remission in children treated with lisdexamfetamine dimesylate for attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr* 2010;15:559-68.doi:[10.1017/S1092852900000535](https://doi.org/10.1017/S1092852900000535)
- 14** Findling RL, Childress AC, Krishnan S, et al. Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr* 2008;13:614-20.doi:[10.1017/s1092852900016898](https://doi.org/10.1017/s1092852900016898)
- 15** Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, et al. Long-term safety and efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A phase IV, 2-Year, open-label study in Europe. *CNS Drugs* 2017;31:625-38.doi:[10.1007/s40263-017-0443-y](https://doi.org/10.1007/s40263-017-0443-y)
- 16** Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:647-57.e1.doi:[10.1016/j.jaac.2014.01.017](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.01.017)
- 17** Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M, et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2014;28:1191-203.doi:[10.1007/s40263-014-0193-z](https://doi.org/10.1007/s40263-014-0193-z)
- 18** Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013;27:1081-92.doi:[10.1007/s40263-013-0104-8](https://doi.org/10.1007/s40263-013-0104-8)
- 19** Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2014;28:1059-69.doi:[10.1007/s40263-014-0188-9](https://doi.org/10.1007/s40263-014-0188-9)
- 20** Nagy P, Häge A, Coghill DR, et al. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25:141-9.doi:[10.1007/s00787-015-0718-0](https://doi.org/10.1007/s00787-015-0718-0)
- 21** NICE. Attention deficit hyperactivity disorder (update). [C] Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE Guideline NG87. March 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>
- 22** Krull KR. Pharmacology of drugs used to treat attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents UpToDate Jan 19, 2022.
- 23** FDA. Vyvanse pediatric postmarketing pharmacovigilance and drug utilization review. 2020. <https://www.fda.gov/media/142074/download>
- 24** Pozzi M, Carnovale C, Mazhar F, et al. Adverse drug reactions related to mood and emotion in pediatric patients treated for attention deficit/hyperactivity disorder: a comparative analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:386-92.doi:[10.1097/JCP.0000000000001058](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001058)
- 25** Moran LV, Ongur D, Hsu J, et al. Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. *N Engl J Med* 2019;380:1128-38.doi:[10.1056/NEJMoa1813751](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813751)
- 26** Worst Pills Best Pills. New Study Finds Higher Risk of Psychosis with Amphetamine Treatment for ADHD. Worst Pills Best Pills December 2019.
- 27** Hoge gezondheidsraad. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van ADHD. Hoge Gezondheidsraad maart 2021.
- 28** Anonymous. Martindale, The Complete Drug Reference.
- 29** Anonymous. Amfetaminen bij ADHD tijdens de zwangerschap. Bijwerkingencentrum lareb 2019.
- 30** Anonymous. Amfetaminen bij ADHD tijdens de borstvoedingsperiode Bijwerkingencentrum lareb 2019.
- 31** Agentschap Zorg en Gezondheid. Zorgstandaard ADHD - EBRO module - Medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren met ADHD04-02-2019.
- 32** Kaland ME, Klein-Schwartz W. Comparison of lisdexamfetamine and dextroamphetamine exposures reported to U.S. poison centers. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:477-85.doi:[10.3109/15563650.2015.1027903](https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1027903)
- 33** Anonymous. Farmacotherapeutisch Kompas.
- 34** NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE Guideline (NG87) March 2018.
- 35** Faltinsen E, Zwi M, Castells X, et al. Updated 2018 NICE guideline on pharmacological treatments for people with ADHD: a critical look. *BMJ Evid Based Med* 2019;24:99-102.doi:[10.1136/bmjebm-2018-111110](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111110)
- 36** Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2020;383:1050-6.doi:[10.1056/NEJMra1917069](https://doi.org/10.1056/NEJMra1917069)

Beperkt effect van methylfenidaat op apathie bij patiënten met ziekte van Alzheimer

• Kernboodschap

- De ADMET-2 studie is een dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT naar het effect van methylfenidaat op scores van apathie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Gebruik van methylfenidaat was in deze studie geassocieerd met een kleine symptoomverbetering op vlak van apathie, zonder verbetering van het dagelijks functioneren of levenskwaliteit van verzorger of patiënt.
- Verder onderzoek naar het veiligheidsprofiel en het effect op eindpunten, zoals levenskwaliteit van zorgverlener en patiënt, op grotere schaal en voor langere duur is noodzakelijk voordat een mogelijke plaats van methylfenidaat bij de ziekte van Alzheimer kan worden bepaald.

• Waarom is deze studie belangrijk?

- Apathie (zie “+ meer info”) is één van de meest voorkomende symptomen bij ziekte van Alzheimer met gedrags- en zorg-gerelateerde problemen. Apathie gaat gepaard met een negatieve impact op vlak van levenskwaliteit voor zowel de patiënt als voor de verzorgers¹.

Apathie wordt gekenmerkt door een verlies aan initiatief en interesse, onverschilligheid en een verminderde affectieve respons bij beleving van positieve of negatieve gebeurtenissen. Om apathie bij een persoon met dementie te diagnosticeren, dienen bovengenoemde symptomen minstens vier weken aanwezig te zijn. De geschatte prevalentie van apathie tijdens dementie varieert tussen 20 en 90%. Volgens een populatiestudie was de 5-jaarsprevalentie 71%².

- Deze placebogecontroleerde RCT onderzocht het nut van methylfenidaat (een middel verwant met amfetamines, gebruikt bij ADHD) bij apathie tijdens dementie, waarvoor de onderbouwing tot dan toe zich beperkte tot gevalstudies, observationele studies en enkele kleine, kortdurende RCT's.)

• Opzet van de studie

- De ADMET-2 trial is een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie (behandelingsduur van 6 maanden). Er werden 199 patiënten gerekruteerd, zowel ambulante behandelde patiënten als residenten van woonzorgcentra of assistentiewoningen. De mediane leeftijd van de patiënten was 76 jaar (71 tot 81 jaar).

De inclusiecriteria zijn: (1) waarschijnlijke diagnose van ziekte van Alzheimer; (2) MMSE score tussen 10 en 28; (3) klinisch significante apathie (frequent of zeer frequent) van een matige of uitgesproken ernst gedurende ten minste 4 weken gemeten met de NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) en (4) aanwezigheid van een verzorger gedurende minstens 10 uren per week (nvd: de term verzorger in dit artikel wordt gebruikt als overkoepelende term voor zorgverlener en mantelzorg). De exclusiecriteria zijn: aanwezigheid van majeure depressie, significante agitatie, agressie of psychotische symptomen. Patiënten met contra-indicaties voor behandeling met methylfenidaat werden eveneens uitgesloten.

- Behandeling: startdosering 10 mg methylfenidaat per dag, verhoogd naar 20 mg over een periode van 3 dagen, of placebo. In beide groepen kreeg de zorgverlener educatiemateriaal, een wekelijkse therapeutische sessie en een aanspreekpunt in het geval van een crisissituatie. De behandeling duurde in totaal zes maanden.
- Primaire eindpunten: (1) verandering in apathie score na 6 maanden volgens de zorgverlener; (2) kans op verbetering na 6 maanden volgens het globaal oordeel van een arts-onderzoeker.

- Primaire eindpunten:

De NPI score staat voor “Neuropsychiatric Inventory” en is ontwikkeld om dementie-gerelateerde gedragssymptomen te meten. Er worden 12 domeinen onderzocht (score van 0 tot 12 per domein, hoe hoger de score hoe slechter): apathie, waanideeën, hallucinaties, agitatie, depressie, euforie, aberrant motorisch gedrag, prikkelbaarheid, ontremming, angst, slapen en eten.

De mADCS-CGIC schaal, de “*modified Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change*”, geeft klinisch belangrijke veranderingen weer volgens het oordeel van een arts-onderzoeker. De schaal focust vooral op veranderingen in cognitie, functioneren en gedrag.

- Secundaire eindpunten:

Apathiescore van 0 op de NPI, apathiescore volgens de DAIR beoordelingschaal; algemeen dagelijks functioneren (ADCS-ADL)”. De belasting van de zorgverlener werd onderzocht via een indirecte meting, namelijk via de *EuroQol 5-dimension 5-level* en “*the dependence scale*”. Er werden ook cognitieve testen, inclusief de MMSE test, uitgevoerd aan het begin van de studie en na 2, 4 en 6 maanden.

- Veiligheid werd onderzocht op basis van systematische registratie van ongewenste effecten.

• Resultaten in het kort

- Resultaten primaire eindpunten:

De gemiddelde apathiescore was bij aanvang van de studie 8,0 in de methylfenidaat groep en 7,6 in de placebogroep. Na 6 maanden behandeling was de apathie score 3,5 in de methylfenidaat groep versus 4,7 in de placebogroep. De winst met methylfenidaat was statistisch significant in vergelijking met placebo, maar de klinische relevantie is twijfelachtig (gemiddeld verschil van - 1,25 (95% BI van - 2,03 tot - 0,47) op een schaal van 12 punten).

De kans op verbetering volgens het globaal oordeel van arts-onderzoeker na 6 maanden was niet significant verschillend tussen de groepen.

- Resultaten secundaire eindpunten:

Na 6 maanden had 27% (24/89) van de deelnemers in de behandelingsgroep een NPI apathiescore van 0 in vergelijking met 14% (13/90) in de placebo groep. Er werd geen verschil tussen beide groepen aangetoond op vlak van cognitie en schalen die dagelijks functioneren en levenskwaliteit meten. Het effect leek het grootst bij patiënten met een ejectionfractie tussen 40 en 50%. Er was geen statistisch significant verschil meer bij patiënten met een ejectionfractie van 60% of meer.

- Er werd geen verschil gezien op vlak van andere neuropsychiatrische symptomen, maar wel een toename in afwijkend motorisch gedrag (repetitieve handelingen) in de interventiegroep tegenover de placebogroep, gemeten met de NPI.
- Er werden 17 ernstige 'events' gemeld in de behandelingsgroep en 10 in de placebogroep, dit waren allemaal hospitalisaties voor niet gerelateerde aandoeningen volgens de onderzoekers.
- Een hoger aantal deelnemers in de interventiegroep tegenover de placebogroep verloor meer dan zeven procent van het lichaamsgewicht na 6 maanden (10 versus 6). Op vlak van andere ongewenste effecten werd er geen verschil tussen de groepen gevonden.

• Beperkingen van de studie

- Er werd gekeken naar patiënten met een waarschijnlijke diagnose van ziekte van Alzheimer. De resultaten kunnen dus niet veralgemeend worden naar een meer heterogene populatie met (gelijktijdige aanwezigheid van) andere vormen van dementie.
- De studie keek niet rechtstreeks naar de belasting van de zorgverleners, maar enkel via een indirecte meting (*EuroQol 5-dimension 5-level* en "the dependence scale"). De impact van apathie op de levenskwaliteit van zorgverleners is één van de meest nadelige effecten van dementie.
- De behandelduur was eerder kort (6 maanden), rekening houdend met de ziekteduur van dementie (gemiddeld 8 jaar).
- Er werden enkel symptoomschalen gebruikt; informatie over belangrijke klinische eindpunten, zoals levenskwaliteit en opname in een instelling, ontbreekt.

• Commentaar van het BCFI

- In deze studie bij personen met ziekte van Alzheimer werd geen effect van methylfenidaat waargenomen op belangrijke eindpunten in de context van dementie, zoals belasting van zorgverleners en levenskwaliteit.
- Er is nog veel onduidelijkheid over het veiligheidsprofiel van methylfenidaat in een oudere populatie. In deze studie kwam er meer afwijkend motorisch gedrag en klinisch relevant gewichtsverlies voor met methylfenidaat dan met placebo.
- Een studieduur van zes maanden is mogelijk te kort om bepaalde ongewenste effecten (o.a. cardiovasculair) te detecteren. Volgens een recente retrospectieve studie is er mogelijk een toename van cardiovasculaire ongewenste effecten bij ouderen die amfetamines nemen⁵. Er dient verder onderzoek te gebeuren naar de cardiovasculaire en andere risico's van methylfenidaat bij personen met dementie, teneinde het risico-batenprofiel in deze populatie beter te kunnen inschatten.

Bronnen

1 Scherer RW, Drye L, Mintzer J, et al. The Apathy in Dementia Methylphenidate Trial 2 (ADMET 2): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):1-15. doi:10.1186/s13063-017-2406-5

2 Fredericks C. Methylphenidate for Apathy in Alzheimer Disease—Why Should We Care? *JAMA Neurol* 2021;78(11):1311-1313. doi:10.1001/jamaneuro.2021.2942

3 Dky L, Wc C, A S, Ghy W. Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: A systematic review and meta-analysis *International journal of geriatric psychiatry* 2021;36(9). doi:10.1002/gps.5556

4 Padala PR, Padala KP, Lensing SY, et al. Methylphenidate for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans With Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. Published online September 15, 2017. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17030316

5 Latronica JR, Taylor JC, Tuan WJ, Bone C. Are Amphetamines Associated with Adverse Cardiovascular Events Among Elderly Individuals? *Journal of the American Board of Family Medicine* 2021;34(6). doi:10.3122/jabfm.2021.06.210228

Nieuws

Immunoglobulinen: vanaf 1 juni 2022 alleen nog vergoedbaar in de ziekenhuisapotheek

Gezien de beperkte beschikbaarheid van immunoglobulinen worden de terugbetalingsvoorwaarden gewijzigd. Vanaf 1 juni 2022 mogen alle polyvalente immunoglobulinen voor intraveneuze en subcutane toediening alleen nog voorgeschreven worden door een arts-specialist en zijn deze geneesmiddelen alleen nog vergoedbaar bij aflevering door een ziekenhuisapotheek. Deze wijziging heeft als doel om bij bevoorradingsproblemen snel te kunnen reageren en continuïteit van de behandeling te garanderen. Zie bericht van het FAGG (01/04/22) voor meer informatie.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie april 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- sferoïden van humane autologe chondrocyten

Nieuwigheden in de oncologie

- isatuximab

Nieuwe indicaties

- Moderna-vaccin tegen COVID-19

Terug op de markt

- mesterolon

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie

(> 1 jaar)

- exenatide dag. inj.
- hypromellose
- quinapril + hydrochloorthiazide

Andere wijzigingen

- Opname in de terugbetaling: cariprazine en glucagon nasaal
- DHPC
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

: geneesmiddelen waarvoor bijkomende "risicobeperkende activiteiten" (Risk Minimization Activities: RMA) werden opgelegd door de overheid die de vergunning voor het in de handel brengen toekent (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand april houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 29 maart 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand mei opgenomen.

Naast de algemene bronnen die het BCFI systematisch raadpleegt (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), voor de redactie van de Goed om te weten "Recente Informatie", worden volgende bronnen geraadpleegd: SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

sferoïden van humane autologe chondrocyten (Spherox®▼)

Sferoïden van humane autologe chondrocyten (Spherox▼, hoofdstuk 9.6., hospitaalgebruik) zijn aggregaten van via artroscopie bij de patiënt gepreleveerde en ex vivo geëxpandeerde chondrocyten, geassocieerd met zelf-gesynthetiseerde extracellulaire matrix. Zij worden vervolgens opnieuw via artroscopie ingebracht. Zij hebben als indicatie de reparatie van bepaalde symptomatische gewrichtskraakbeendefecten van de femorale condylus en de knieschijf (synthese van de SKP). Zij mogen niet gebruikt worden in geval van primaire osteoartritis of gevorderde osteoartritis van het aangedane gewricht. Hun toediening bij zwaarlijvige patiënten wordt ontraden en zij werden niet getest bij patiënten ouder dan 50 jaar.

Werkzaamheid

Volgens de studies verbeteren sferoïden van humane autologe chondrocyten de kniefunctie en de symptomen bij de patiënt tot 5 jaar na de ingreep. Zij waren voor bepaalde defecten even werkzaam als een microfractuurbehandeling.¹

Zij werden niet getest bij patiënten ouder dan 50 jaar.

De aanbevelingen van de verschillende autoriteiten over het nut van sferoïden van humane autologe chondrocyten in de reparatie van kraakbeendefecten van de knie zijn niet eenduidig: NICE beveelt ze aan als optie in bepaalde gevallen terwijl de (Franse) HAS oordeelt dat zij in deze behandeling geen plaats hebben.^{2,3}

Veiligheid

- Contra-indicaties :
 - niet volledig gesloten groeischijf,
 - primaire osteoartritis, gevorderde osteoartritis van het aangedane gewricht,
 - Infectie met het hepatitis B-virus, hepatitis C-virus of HIV.
- Ongewenste effecten :
 - Zeer frequent ($\geq 10\%$): gewrichtseffusie, artralgie, gewrichtszwelling,
 - Frequent (1-10%): tendinitis, spierzwakte, meniscusletsels, verrekking van de ligamenten,
 - Weinig frequent (0,1-1%): hypertrofie en delaminatie van het transplantaat.
- Bijzondere voorzorgen :
 - Risico van postoperatieve hemartrose,
 - Toediening van sferoïden van humane autologe chondrocyten bij zwaarlijvige patiënten wordt ontraden,
 - Patiënten behandeld met sferoïden van humane autologe chondrocyten dienen een passend revalidatieschema te volgen, met onder meer fysiotherapie.

Kostprijs: 12 548 € voor één dosis (10-70 sferoïden/ 1 cm² defect), terugbetaald in b!

Nieuwigheden in de oncologie**isatuximab (Sarclisa®▼)**

Isatuximab (Sarclisa®▼ , hoofdstuk 13.2.1, hospitaalgebruik, weesgeneesmiddel) is een anti-CD38-monoklonaal antilichaam voor intraveneuze toediening. Het heeft als indicatie de derdelijnsbehandeling van volwassenen met bepaalde vormen van multipel myeloom (synthese van de SKP). Isatuximab houdt een risico in van frequente en ernstige ongewenste effecten, met inbegrip van overlijden.⁴⁻⁷

Veiligheid

- Ongewenste effecten
 - De meest frequente ($\geq 20\%$): neutropenie, infusiegerelateerde reacties, hypertensie, diarree, infecties van de bovenste luchtwegen (met inbegrip van pneumonie) vermoeidheid, dyspneu, slapeloosheid en rugpijn.
 - Andere frequente ongewenste effecten (1-10%) zijn: plaveiselcelcarcinoom van de huid, andere solide tumoren, verminderde eetlust, gewichtsverlies, atriumfibrilleren, gastro-intestinale stoornissen.
 - Ernstige ongewenste effecten, zoals pneumonie, infecties of hartfalen, treden op bij ongeveer 60% van de patiënten, waarvan sommige met fatale afloop (3 tot 8% overlijdens naargelang van de studies).⁸
- Er is Risk Minimization Activities (RMA) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs : 517 tot 2586 € voor een flacon van 5 of 25 ml, terugbetaald in a!

Nieuwe indicaties**COVID-19 vaccin Moderna (Spikevax®)**

Het Moderna-vaccin tegen COVID-19 (Spikevax[®], hoofdstuk 12.1.1.15) is in verlaagde dosering goedgekeurd voor de vaccinatie van 6- tot 11-jarigen. Zie Folia van april 2022.

Terug op de markt

mesterolol (Proviron[®])

Mesterolol (Proviron[®], hoofdstuk 5.3.4.) is opnieuw beschikbaar in België. Het gaat om een androgeen voor orale toediening met als indicatie hypogonadisme. De contra-indicaties en de ongewenste effecten zijn die van de androgenen (zie hoofdstuk 5.3.4.).

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

Worden in deze rubriek vermeld

- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onderbrekingen worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid :

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

exenatide dagelijkse injectie (Byetta[®])

Exenatide dagelijkse injectie (Byetta[®], hoofdstuk 5.1.6) is niet meer beschikbaar. De vorm met verlengde afgifte, voor wekelijkse injectie, blijft beschikbaar. In de aanpak van type 2-diabetes zijn bepaalde GLP-1-analogen werkzaam gebleken in de preventie van cardiovasculaire events bij patiënten met hoog cardiovasculair risico, maar dat geldt niet voor exenatide (zie Folia mei 2019).

hypromellose (Isopto Tears[®])

Hypromellose (Isopto Tears[®], hoofdstuk 16.7), kunsttranen onder de vorm van oogdruppels, is niet meer beschikbaar als monopreparaat. Hypromellose bestaat nog in associatie. Er zijn ook andere preparaten beschikbaar. Voor de aanpak van droge ogen, zie Folia mei 2020.

quinapril + hydrochloorthiazide (Accuretic[®])

De associatie quinapril + hydrochloorthiazide (Accuretic[®], hoofdstuk 1.1.4.) is niet meer beschikbaar. Er zijn andere associaties van een ACE-inhibitor en hydrochloorthiazide beschikbaar. Het BCFI wijst erop dat dergelijke vaste associaties weliswaar de therapietrouw kunnen bevorderen, maar geen individuele dosisaanpassing van de verschillende actieve bestanddelen mogelijk maken. Bij het optreden van een ongewenst effect kan het moeilijk zijn te achterhalen welke component de oorzaak is.

Andere wijzigingen

Opname in de terugbetaling: cariprazine en glucagon nasaal

- **Cariprazine (Reagila[®]▼**, hoofdstuk 10.2.4.), een atypisch antipsychoticum, wordt voortaan onder bepaalde voorwaarden in categorie b! terugbetaald bij patiënten met schizofrenie met overwegend negatieve symptomen sinds 6 maanden (hoofdstuk IV, a priori controle). Cariprazine wordt sinds februari 2020 in België gecommmercialiseerd (zie Recente informatie februari 2020). Post-hoc analyses van de gegevens van patiënten met matige tot ernstige negatieve symptomen, geïncludeerd in de studies die in het registratiedossier waren opgenomen, toonden een voordeel van cariprazine (en ook van risperidon) versus placebo.⁹ Een eerdere RCT bij patiënten met overwegend negatieve symptomen sinds meer dan 6 maanden toonde echter geen klinisch relevant verschil ten opzichte van risperidon.^{10,11}

Met cariprazine werd een verbetering van 8,9 punten gerapporteerd ten opzichte van een verbetering van 7,4 punten voor risperidon (verschil van 1,5 punten op de PANSS-FSNS-schaal, gaande van 7 tot 49 punten, $p=0,0022$; effect size 0,31).¹¹

De kostprijs van cariprazine is ook hoger dan die van risperidon.

- **Glucagon nasaal (Baqsimi®** , hoofdstuk 20.1.1.5.), geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij patiënten van 4 jaar en ouder met diabetes mellitus, is opgenomen in de terugbetaling in categorie b. Het is een interessante behandelingsoptie voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus. Het nasale poeder is weliswaar aanzienlijk duurder dan de intramusculaire injectie, maar biedt het voordeel dat het gemakkelijker te gebruiken is en niet in de koelkast bewaard moet worden. Het is niet nodig om na de toediening te inhaleren. Het kan dus aan een bewusteloze patiënt worden toegediend (zie Recente informatie november 2020).

Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls « Dear Doctor Letter » genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG.

Hier volgen de onlangs door het FAGG/EMA goedgekeurde DHPC's:

- infliximab (Remicade®, Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®): het gebruik van levende vaccins bij zuigelingen die in utero of tijdens de borstvoeding werden blootgesteld aan infliximab.

Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.

- Sacituzumab govitecan (Trodelvy®), nog niet gecommmercialiseerd, werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Trodelvy®.

Algemene bronnen

- British National Formulary, laatst geraadpleegd op 30 maart 2022
- Martindale, laatst geraadpleegd op 30 maart 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, laatst geraadpleegd op 30 maart 2022

Specifieke bronnen

- 1 EMA EPAR-Assessment Report Spherox® : Procedure No. EMEA/H/C/002736/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spherox-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 2 NICE, Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee, Technology appraisal guidance [TA508], March 2018
- 3 HAS, Commission de la transparence et Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, Avis Spherox®, juni 2020
- 4 Rev Prescr. 2021. 41 (450) 254-255
- 5 Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma. NICE 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/chapter/1-Recommendations>
- 6 Michael E. Williams, MD, ScM, reviewing Moreau P et al. Lancet 2021 Jun 19. NEJM J Watch 2021, August 27.
- 7 Sarclisa-EPAR Procedural steps taken scientific information after authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/sarclisa-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- 8 Sarclisa-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data, Schizophr Res. 2019; 204 : 282
- 10 Cariprazine et schizophrénie, La Revue Prescrire, août 2019, 39(430) : 571-3
- 11 Németh G, Laszlovszky I, Czobor P et al., Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial, The Lancet, 2017, 389 : 1103-13

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.